Aus der Abteilung für Elektronenmikroskopie
Ärztliche Abteilungsleiterin: Prof. Dr. med. B. Kraus
des Pathologischen Instituts des Katharinenhospitals Stuttgart

Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Diagnostik von Kardiomyopathien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Ulrich Werner Markmann
aus Stuttgart

1984

Aus der Abteilung für Elektronenmikroskopie
Ärztliche Abteilungsleiterin: Prof. Dr. med. B. Kraus
des Pathologischen Instituts des Katharinenhospitals Stuttgart

Die Bedeutung der Elektronenmikroskopie für die Diagnostik von Kardiomyopathien

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Hans-Ulrich Werner Markmann
aus Stuttgart

1984

Dekan: Professor Dr. med. G. Fichtner
1. Berichterstatter: Professor Dr. med. B. Kraus
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. W. Schlote

Frau Prof. Dr. med. B. Kraus danke ich herzlich für die Überlassung des Themas und der zahlreichen licht- und elektronenmikroskopischen Abbildungen. Darüber hinaus bin ich ihr ganz besonders für ihre freundliche Unterstützung, ihre stete Hilfsbereitschaft und für wertvolle Hinweise zu Dank verbunden.

Außerdem danke ich Herrn Prof. Dr. med. A. Both für seine Beratung bei der Bearbeitung des klinischen Teils.

Inhalt

		Seite
1	Einleitung und Fragestellung	3
2	Untersuchungsgut und Methodik	4
2.1	Patientengut (Schlüssel)	4
2.2	Gewinnung und Verarbeitung des Biopsiematerials	5
2.3	Methodik und Einteilungen der semiquantitativen Auswertung	6
3	Ergebnisse	7
3.1	Vorgeschichten, klinische Befunde und Biopsieergebnisse	7
3.2	Zusammenfassende Darstellung der morphologischen Veränderungen des Herzmuskels im eigenen Untersuchungsgut	41
3.2.1	Fibrose	42
3.2.2	Hypertrophie	43
3.2.3	Myofibrilläre Desorientierung	44
3.2.4	Myolyse	46
3.2.5	Vakuoläre Degeneration	48
3.2.6	Mitochondrienveränderungen	50
3.2.7	Lysosomen	55
3.2.8	Glykogen	56
3.2.9	Glanzstreifendehiszenzen	58
3.2.10	Auftreten von rauhem endoplasmatischem Retikulum und Vermehrung der Golgidictyosomen	58
3.2.11	Veränderungen des Zellkerns	59
3.3	Semiquantitative Auswertung	61
3.4	Diagnosezuordnung	61
3.5	Einzelbeobachtung einer Amyloidose des Herzens	68
4	Diskussion	72
4.1	Definition der Kardiomyopathien	72
4.2	Klassifikation der Kardiomyopathien	73

Seite

4.3 Interpretation der eigenen morphologischen Befunde 77
4.3.1 Fibrose 77
4.3.2 Hypertrophische Veränderungen 78
4.3.3 Degenerative Veränderungen 81
4.3.3.1 Vakuoläre Degeneration 81
4.3.3.2 Mitochondrienveränderungen 82
4.3.3.3 Lysosomen 85
4.3.3.4 Glykogen 86
4.3.3.5 Myodegenerative Veränderungen 87
4.3.3.6 Glanzstreifendehiszenz 88
4.3.4 Myofibrilläre Desorientierung 89
4.3.5 Kerneinschlüsse 90
4.4 Relation zwischen morphologischem Befund und klinischem Schweregrad einer Kardiomyopathie 91
4.5 Zusätzliche Möglichkeiten der Auswertung von Biopsien 92
4.5.1 Histochemie 92
4.5.2 Röntgenanalyse 93
4.5.3 Immunfluoreszenzmikroskopie 94
4.6 Diagnostische Aussagekraft der Endomyokardbiopsie 95

5 Schlußbemerkung 97

6 Zusammenfassung 97

7 Literaturverzeichnis 100

1 Einleitung und Fragestellung

In den letzten Jahrzehnten ist die Diagnostik der Erkrankungen des Herzens, insbesondere des Herzmuskels selbst, durch Einführung und Verbesserung neuer Untersuchungsmethoden zunehmend verfeinert worden (Sakakibara und Konno 1962, Konno und Sakakibara 1963, Pearse 1964, Olsen 1975, Richardson et al.1975, Yarom 1978). Die Möglichkeit der morphologischen Untersuchung des lebenden Herzmuskels durch Katheterbiopsie ließ dabei hoffen, in Befunderhebung, Differentialdiagnose und Zuordnung struktureller Veränderungen zu klinischen Krankheitsbildern wesentliche Schritte weiter zu kommen. Als Folge einer derart verbesserten Diagnostik war aber auch eine Verbreiterung des Spektrums der diagnostizierbaren primären Herzmuskelerkrankungen und der sekundären Mitbeteiligung des Herzmuskels an verschiedenen Grunderkrankungen zu erwarten (Brigden 1957, Fowler 1971, Grosse-Brockhoff 1971, Brandt 1976, Kübler et al.1976, Kuhn et al.1978, Rahlf et al.1981).

Ich habe 41 Herzmuskelbiopsien elektronenmikroskopisch ausgewertet und den klinischerseits erhobenen Befunden gegenübergestellt. Ziel dieser Untersuchungen soll sein,

1. aus der Zusammenschau aller Befunde Bedeutung und Nutzen der elektronenmikroskopischen Untersuchung für die Differentialdiagnostik der primären und sekundären Kardiomyopathien herauszuarbeiten,
2. die Möglichkeit prognostischer Aussagen aufgrund des Schweregrades des feinstrukturellen Herzmuskelbefundes zu prüfen,
3. für den individuellen Patienten alle Möglichkeiten der Diagnostik auszuschöpfen,
4. meine Ergebnisse mit denen anderer Autoren zu vergleichen.

2 Untersuchungsgut und Methodik

In der kardiologischen Abteilung des Zentrums für Innere Medizin am Katharinen-Hospital Stuttgart (Ärztl. Direktor: Prof. Dr. Both) wurden im Zeitraum von November 1976 bis Januar 1980 an 41 Patienten (35 männl., 6 weibl., durchschnittliches Alter 45,6 Jahre) Endomyokardbiopsien unter der Verdachtsdiagnose "Kardiomyopathie" durchgeführt.

2.1 Patientengut (Schlüssel)

Patient Nr.	EM-Nr.	Name	Geburtstag	Alter	Geschlecht
1	771 608	R., W.	18.06.20	57	männl.
2	771 805	H., K.	26.05.20	57	männl.
3	771 502	R., I.	05.05.25	52	weibl.
4	772 903	K., K.	17.01.43	34	männl.
5	772 604	G., R.	05.01.34	43	männl.
6	772 106	S., W.	25.07.35	42	männl.
7	780 504	D., A.	10.03.38	40	männl.
8	770 305	D., D.	13.12.27	49	männl.
9	781 411	D., H.	13.02.30	48	männl.
10	781 701	F., G.	24.04.41	37	männl.
11	783 008	M., L.	09.06.29	49	männl.
12	782 102	R., J.	04.04.40	37	männl.
13	791 601	R., J.	05.10.33	45	männl.
14	760 712	S., P.	29.06.39	37	männl
15	791 112	S., F.	10.04.34	45	männl.
16	793 001	K., M.	09.04.25	54	weibl.
17	771 602	S., H.	18.09.31	46	männl.
18	760 112	S., R.	16.09.46	30	weibl.
19	771 907	B., U.	07.12.32	44	männl.
20	770 507	G., L.	28.10.30	47	männl.
21	761 412	S., A.	11.08.29	47	männl.
22	772 101	W., H.	18.04.36	40	männl.
23	792 706	S., H.	02.02.30	49	weibl.
24	792 006	R., H.	18.07.37	41	männl.
25	781 912	R., H.	21.07.35	43	männl.

Patient-Nr.	EM-Nr.	Name	Geburtstag	Alter	Geschlecht
26	782 302	V., V.	25.03.29	48	männl.
27	781 901	A., K.	14.10.32	46	männl.
28	760 312	B., V.	28.12.20	55	männl.
29	771 105	D., H.	16.05.24	53	männl.
30	771 102	E., P.	18.11.46	30	männl.
31	780 509	G., R.	11.03.38	40	männl.
32	771 901	H., G.	22.01.31	46	männl.
33	771 005	K., R.	21.07.35	41	männl.
34	771 705	L., H.	26.12.17	59	weibl.
35	780 803	N., H.	25.10.26	51	weibl.
36	791 701	R., A.	06.06.29	49	männl.
37	780 409	V., E.	23.01.32	46	männl.
38	761 911	S., W.	10.09.30	46	männl.
39	772 906	W., A.	17.02.39	38	männl.
40	781 212	B., E.	20.05.20	58	männl.
41	802 301	H., H.	01.04.30	49	männl.

2.2 Gewinnung und Verarbeitung des Biopsiematerials

Zunächst wurde die Rechtsherzkatheteruntersuchung, danach in gleicher Sitzung die Biopsie aus dem rechten Herzen vorgenommen. Erst anschließend erfolgten die Koronarographie und die Ventrikulographie. Durch dieses Vorgehen wurden Kontrastmitteleinflüsse auf das bioptische Material verhindert. In Kauf genommen werden mußte dabei jedoch, daß unter Umständen eine vorher nicht erkannte koronare Herzerkrankung bestand und damit eine Kardiomyopathie nicht vorlag.

Bei der Biopsie wurde die Technik nach Konno (1963) angewandt, wobei das Konno-Bioptom ausschließlich transvenös durch die Vena saphena magna in den rechten Herzventrikel eingeführt wurde. In der Regel wurden ein bis drei Biopsiestücke in einer Größe von 2 mm x 1 mm gewonnen.

Das gewonnene Gewebe wurde unmittelbar nach der Entnahme zwei Stunden lang in 4 %igem Glutaraldehyd im Eisbad fixiert und anschließend mit einem Phosphatpuffer nach Sörensen gewaschen. Dann wurde es in 1 %igem Osmiumtetroxid (OsO_4) über 1 1/2 Stunden nachfixiert. Zur nachfolgenden Dehydrierung wurde eine aufsteigende Alkoholreihe verwendet, wobei der Alkohol später mit Propylenoxid wieder ausgewaschen wurde. Nach der Einbettung in Epon wurden mit dem LKB-Ultramikrotom sowohl 1 µm dicke Semidünnschnitte als auch 400 Å dicke Ultradünnschnitte hergestellt. Die Semidünnschnitte wurden mit Toluidinblau gefärbt und mit dem Zeiss-Forschungsmikroskop lichtmikroskopisch untersucht. Für die elektronenmikroskopische Auswertung von Dünnschnitten stand nach Kontrastierung des Gewebes mit Uranylacetat und Bleicitrat das Philips EM 300 zur Verfügung.

2.3 Methodik und Einteilungen der semiquantitativen Auswertung

Zur Ermittlung des Schweregrades der pathologisch-anatomischen Veränderungen wurde in Anlehnung an Kuhn et al. (1975) eine subjektive semiquantitative Tabellarisierung der licht- und elektronenmikroskopischen Befunde aller 41 Patienten versucht. In der nachstehenden Zusammenstellung sind die dabei verwerteten morphologischen Parameter und die Grade bzw. Größenordnungen der quantitativen Bewertung wiedergegeben.

I. Fibrose

geringfügig	=	1 Punkt
mäßig ausgeprägt	=	2 Punkte
mittelschwer	=	3 Punkte
schwer	=	4 Punkte

II. Hypertrophie

Faserdurchmesser v. 20 - 26 µm	=	1 Punkt
" " 26 - 30 µm	=	2 Punkte
" " über 30 µm	=	3 Punkte

III. degenerative Mitochondrienveränderungen

mittelgradig	=	1 Punkt
hochgradig	=	2 Punkte

IV. allgemeine degenerative Veränderungen
(Vakuolisierung, Einwässerung, Lysosomen usw.)

mittelgradig	=	1 Punkt
hochgradig	=	2 Punkte

V. myolytische Veränderungen

mittelgradig	=	1 Punkt
hochgradig	=	2 Punkte

VI myofibrilläre Desorientierung

selten	=	1 Punkt
häufig	=	2 Punkte

3 Ergebnisse

3.1 Vorgeschichten, klinische Befunde und Biopsieergebnisse

Patient 1 (männl.; Alter 57 J.; Aufnahme: 16.8.77)

Anamnese: seit 1964 Herzschmerzen mit Ausstrahlung in Herzgegend und linken Arm; 1973 Hinterwandinfarkt; 1977 Reinfarkt; gegenwärtig nur selten Herzschmerzen, fühlt sich aber durch Herzrhythmusstörungen beeinträchtigt

Befund: guter AZ; RR: 130/80 mm Hg; Rhythmus regelmäßig, vereinzelt Extrasystolen; ansonsten unauffällig

EKG: kompletter Linksschenkelblock, zahlreiche polytope ventrikuläre Extrasystolen

Labor: o.B.

Röntgen: deutlich vergrößertes Herz, linker Vorhof randbildend

Koronarangiogramm: rechte Koronararterie hochgradige Stenose im mittleren Drittel; linke Koronararterie Ramus circumflexus kurz hinter Ursprung verschlossen, Ramus descendens mit umschriebener höhergradiger Stenose im mittleren Teil des ersten Drittels

Ventrikulogramm: starke Einschränkung der Myokardfunktion

Diagnose: schwere koronare Herzkrankheit

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; geringfügige interstitielle Fibrose; Mitochondrien leicht kondensiert, teils hydropisch verändert; hydropische Schwellung der Herzmuskelzellen mit starker Vakuolisierung; unterschiedlich dicke Myofibrillen; leichte Auflockerungen, Aufspleißungen und Fragmentationen der Myofibrillen, Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 2 (männl.; Alter: 57 J.; Aufnahme: 18.5.77)

Anamnese: seit 1975 Engegefühl in Brust mit retrosternalem Schmerz und Atemnot; kurzfristige Bewußtlosigkeit bei anstrengender körperlicher Arbeit; in Ruhe keine Beschwerden

Befund: mäßiger AZ; RR: 160/105 mm Hg; Puls: 62/Min.; ansonsten unauffällig

EKG: einzelne ventrikuläre Extrasystolen

Labor: o.B.

Röntgen: Herz mäßig verbreitert

Koronarangiogramm: 50 %ige Stenose im Ramus interventrikularis anterior

Ventrikulogramm: stark eingeschränkte Myokardfunktion

Diagnose: koronare Herzerkrankung

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; mittelschwere Fibrosierung; Mitochondrien teils stärker kondensiert, teils cristolytisch verändert, vereinzelt Myelinfiguren; zahlreiche intrazelluläre Vakuolen, teils optisch leer, teils glykogenhaltig; große Vakuolen durch Konfluenz kleinerer entstanden; perinucleär schollige Lipofuszingranula; stark myolytische Veränderungen, leichte Z-Streifenunregelmäßigkeiten; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 3 (weibl.; Alter: 52 J.; Aufnahme: 15.2.77)

Anamnese: erstmals November 1976 Dyspnoe ohne Zusammenhang mit körperlicher Belastung; keine deutlichen Herzschmerzen

Befund: guter AZ; RR: 125/80 mm Hg; Puls: 70/Min.; Herzaktion regelmäßig; Herztöne rein; frühsystolisches, spindelförmiges, nieder- bis mittelfrequentes Intervallgeräusch mit Fortleitung in die Karotiden und Punctum maximum am Erb'schen Punkt; ansonsten unauffällig

EKG: Linksschenkelblock, Linkstyp

Labor: o.B.

Röntgen: geringfügig vergrößertes Herz

Koronarangiogramm: rechte und linke Koronararterie o.B.

Diagnose: leichte Aortenstenose

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; Mitochondrien normal, gelegentlich Myelinfiguren; verstärkter Vakuolisierungsgrad vor allem perinucleär; Vakuolen teilweise optisch leer, teilweise mit fädigem oder granulärem Inhalt; verstärkte Lipofuszinablagerungen; leichtergradige Auflockerungen, Aufspleissungen und Fragmentationen der Myofibrillen; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 4 (männl.; Alter: 34 J.; Aufnahme 29.3.77)

Anamnese: 1976 Feststellung einer absoluten Arrhythmie bei Vorhofflattern; bei Belastung praekordiale Schmerzen

Befund: guter AZ; RR: 110/80 mm Hg; Puls: 54/Min.; ansonsten unauffällig

EKG: Sinusbradykardie, AV-Block 1. Grades

Labor: o.B.

Röntgen: normal großes Herz

Koronarangiogramm: rechte und linke Koronararterie o.B.

Ventrikulogramm: normal

Diagnose: anamnestische Herzrhythmusstörungen ungeklärter Genese

Biopsieergebnis: geringfügige Fibrose; geringe Hypertrophie; im übrigen weitgehend normales Gewebe.

Patient 5 (männl.; Alter: 43 J.; Aufnahme: 26.4.77)

Anamnese: 1944 Tonsillektomie wegen rezidivierenden Anginen; 1953 Gelenkrheumatismus; 1976 Myokarditis; nach rückläufigen Entzündungszeichen jetzt gezielte Überweisung zum Ausschluß einer Kardiomyopathie; im Augenblick 3 - 4 Mal Nykturie, kann flach schlafen, 3 Etagen ohne Dyspnoe

Befund: guter AZ; geringe Lippenzyanose; RR: 160/85 mm Hg; Puls: 68/Min.; ansonsten unauffällig

EKG: AV-Block 1. Grades

Labor: o.B.

Röntgen: verbreitertes Herz

Koronarangiogramm: rechte und linke Koronararterie o.B.

Ventrikulogramm: gute Myokardfunktion bei auffallend starkwabiger Strukturierung im endokardnahen Bereich des linken Ventrikels, Hinweis für linksventrikuläre Myokardhypertrophie

Diagnose: Zustand nach Myokarditis

Biopsieergebnis: vereinzelt entzündliche Infiltrate; mittelstarke Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; leichte degenerative Mitochondrienveränderungen, einzelne Myelinfiguren; teilweise stärker hydropisch veränderte Zellen mit Vakuolen aller Größen, eine große "whorl"-Figur; teilweise stark aufgelockerte, reiserbesenartig aufgesplissene und fragmentierte Myofibrillen; myofibrilläre Desorientierung selten.

Patient 6 (männl.; Alter: 42 J.; Aufnahme: 21.6.77)

Anamnese: seit 6 Wochen bestehende Müdigkeit und Belastungsdyspnoe; Nikotin: ca. 25 Zigaretten/die; Alkohol: 3 Flaschen Bier/die

Befund: ordentlicher AZ; keine manifesten Herzinsuffizienzzeichen; RR: 110/70 mm Hg; Puls: 80/Min.; leise arrhythmische Herztöne, ansonsten unauffällig

EKG: absolute Arrhythmie

Labor: o.B.

Röntgen: unauffällig

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: schwere Einschränkung der Myokardfunktion; bei späterem Kontrollventrikulogramm deutliche Besserung der Ventrikelfunktion

Diagnose: Zustand nach Myokarditis

Biopsieergebnis: vereinzelt perivasculär entzündliche Infiltrate; keine Hypertrophie; mittelschwere Fibrose; überwiegend normale Mitochondrien; mittelgradige Vakuolisation; optisch leere Vakuolen mit Neigung zur Konfluenz; geringe myolytische Veränderungen bei geringer myofibrillärer Desorientierung.

Patient 7 (männl.; Alter 40 J.; Aufnahme: 5.4.78)

Anamnese: 1977 stationäre Aufnahme wegen Verdacht auf Silikose oder Sarkoidose der Lunge (DD: stauungsbedingte Lungenveränderungen); seit Weihnachten 1977 zunehmende Dyspnoe mit mehrfacher Nykturie; zuletzt ständig Reizhusten, Auswurf, Entwicklung von Beinödemen; Nikotin: früher 20 Zigaretten; Alkohol: bis vor 6 Wochen

Befund: mäßiger AZ; Lippen- und Akrozyanose; leichte obere Einflußstauung; pos. hepato-jugulärer Reflux; Lungen mit feuchten fein- bis mittelblasigen RGs beidseits basal; RR: 90/60 mm Hg; Puls: 90/Min.; hebender nach lateral verschobener Herzspitzenstoß, betonter 2. Herzton, über Herzspitze leises Systolikum; Leber: 1 bis 2 QF konsistenzvermehrt und druckdolent

EKG: Verdacht auf Narbe im Vorderwandseptumbereich

Labor: deutliche erhöhte nüchtern und postprandiale Zuckerwerte, ansonsten o.B.

Röntgen: deutliche zentrale und periphere Lungenstauung; beidseits vergrößertes Herz

Koronarangiogramm: geringgradige Veränderungen in linker Koronararterie; rechte Koronararterie o.B.

Ventrikulogramm: erheblich eingeschränkte Myokardfunktion

Diagnose: globale Herzinsuffizienz bei Verdacht auf Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; geringfügige Fibrose; in der Regel normale Mitochondrien; intrazellulär zahlreiche kleinere bis mittelgroße Vakuolen; mäßige myolytische Veränderungen; keine myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 8 (männl.; Alter: 49 J.; Aufnahme: 3.5.77)

Anamnese: 1972 in stationärer Behandlung wegen "Herzinsuffizienz bei Kardiomyopathie, passagerer absoluter Arrhythmie, chronischem Alkoholabusus, Polyglobulie";

jetzige Einweisung wegen Beinödeme, zunehmender Luftnot, Schmerzen unter rechten Rippenbogen; Alkohol: 1 l Weißwein/die;

Befund: red. AZ; leichte Zyanose; ausgeprägte Unterschenkelödeme; mäßige obere Einflußstauung; Lungenstauung und Pleuraerguß rechts; beidseits vergrößertes Herz; RR: 115/70 mm Hg; Puls: 160/Min., absolute Arrhythmie; Leber: handbreit unter rechtem Rippenbogen tastbar und druckschmerzhaft

EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern

Labor: Erhöhung von Bilirubin und γ-GT, Erniedrigung von Quick und Fibrinogen, elektrophoretisch leichte Erhöhung der α-Globulinfraktion

Röntgen: stark verbreitertes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: schwere Einschränkung der Myokardfunktion

Diagnose: alkoholische Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: geringe Hypertrophie; geringfügige Fibrose; Mitochondrien von unterschiedlicher Größe, teils kondensiert; häufig Myelinfiguren (teilweise auch in Vakuolen gelegen); unterschiedlich große vakuolige Gebilde; häufige lysosomale Einschlüsse (teils mehr oder weniger dichten Inhaltes, teils eindeutig degenerativ veränderte Mitochondrien); unterschiedlich dicke Myofibrillen mit reiserbesenartigen Aufspleißungen, teils vollständige Myolyse; schwere Z-Streifenveränderungen; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 9 (männl.; Alter: 48 J.; Aufnahme: 14.11.78)

Anamnese: vor 3 Monaten grippaler Infekt mit zunehmender Leistungsminderung; stationäre Aufnahme März 1978; abschließende Diagnose: Virusmyokarditis (Influenza A_2) und Pneumonie; jetzige Aufnahme wegen deutlicher Abnahme der Leistungsfähigkeit, zunehmender Beinödeme, deutlicher

Belastungsdyspnoe, mehrfach Tachykardien; Alkohol: 4 - 6 Flaschen Bier und etliche Schnäpse/die

Befund: red. AZ; ausgeprägte periphere und Lippenzyanose; prätibiale und Lidödeme; über beiden Lungen vereinzelt spastische RGs; gespaltener zweiter Herzton; RR: 150/100 mm Hg; Puls: 120/Min.; Leber 2 QF unter Rippenbogen vergrößert

EKG: Sinustachykardie, später Repolarisationsstörungen

Labor: passagere Erhöhung von GOT, GPT, γ-GT

Röntgen: deutliche Zunahme des allseits vergrößerten Herzens, leichte zentrale Lungenstauung

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: erheblich eingeschränkte Myokardfunktion

Diagnose: globale Herzinsuffizienz bei Verdacht auf kongestive Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mäßig ausgeprägte Fibrose; geringe Hypertrophie; leicht degenerativ veränderte Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; Vakuolen unterschiedlicher Größe; mäßige Aufspleißung der Myofibrillen; leichte Z-Streifenunregelmäßigkeiten; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 10 (männl.; Alter: 37 J.; Aufnahme 17.1.78)

Anamnese: seit 1970 bekannte Kardiomegalie bei kontinuierlicher Zunahme der Herzgröße; Leistungsabfall seit kurzer Zeit; Alkohol: 6 Flaschen Bier/die; 1969 durchgemachte Tuberkulose mit Bronchiektasien beidseits

Befund: ordentlicher AZ; keine Zeichen manifester Herzinsuffizienz; RR: 120/80 mm Hg; Puls: regelmäßige Herzaktion; Leber 2 QF unter rechtem Rippenbogen

EKG: Sinusrhythmus, überdrehter Linkstyp, kompletter Linksschenkelblock

Labor: elektrophoretisch Albumin erniedrigt, β- und γ-Globulin erhöht

Röntgen: ausgeprägte Herzvergrößerung

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: schwere Funktionseinschränkung des Myokards

Diagnose: alkoholische Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: geringfügige Fibrose; keine Hypertrophie; normale, kondensierte und cristolytisch veränderte Mitochondrien unterschiedlicher Form und Größe, vereinzelt Myelinfiguren; intrazellulär starker Vakuolisationsgrad mit Vakuolen, die teils optisch leer, teils helle Matrix, teils Myelinfiguren und sonstige Zellreste, teils auch Glykogen enthalten; mäßiggradige myolytische Veränderungen; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 11 (männl.; Alter: 49 J.; Aufnahme: 30.8.78)

Anamnese: Mitte 1977 und Frühjahr 1978 stationäre Aufnahme wegen dekompensierter Herzinsuffizienz; jetzt kommt Patient ruhedyspnoisch, mit Ödemen zur Aufnahme; 1977 Schädelhirntrauma; Nikotin: 40 Zigaretten/die; Alkohol: 8 Flaschen Bier/die

Befund: red. AZ; Ruhedyspnoe; mäßige periphere Zyanose; Knöchelödeme; mäßige obere Einflußstauung; über beiden Lungen mittelblasige, nicht klingende RGs; RR: 110/80 mm Hg; Puls: 60/Min.; Leber 3 QF unter Rippenbogen

EKG: unauffällig

Labor: o. B.

Röntgen: beidseits Pleuraergüsse und zentrale Lungenstauung; breitbasig aufsitzendes beidseits vergrößertes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: eingeschränkte Myokardfunktion

Diagnose: kong. Kardiomyopathie mit globaler Herzinsuffizienz

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; leichte degenerative Mitochondrienveränderungen; zahlreiche Myelinfiguren; schwere Glanzstreifendehiszenzen; teilweise stark hydropische Zellen; vereinzelte lysosomale Strukturen; reiserbesenartige Aufspleissungen der Myofibrillen, Auftreten von einzelnen Sarkomeren; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 12 (männl.; Alter: 37 J.; Aufnahme: 21.2.78)

Anamnese: März 1977 stationäre Behandlung wegen starkem Hustenreiz, Atemnot, Stechen links präkordial, paroxysmaler Tachykardie, lebensbedrohlichem Schockzustand, Röntgen: beidseits vergrößertes Herz - nach 4 Wochen Herzkonfiguration wieder normal; Neuaufnahme im Januar 1978 mit akut auftretender Fazialisparese rechts, Aphasie, flüchtiger Hemiparese rechts - Verdacht auf Hirnembolie; 1970 Autounfall mit Gehirnerschütterung; Alkohol: bis vor 1 Jahr 6 - 8 Flaschen Bier/die, jetzt 2 - 3 Flaschen Bier/die

Befund: RR: 100/70 mm Hg; Puls: 88/Min.; ansonsten unauffällig (Rückbildung der anamnestisch angegebenen Hemiparese rechts)

EKG: leichte Erregungsausbreitungsstörung im Hinterwandbereich

Labor: o.B.

Röntgen: beidseits vergrößertes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: deutlich eingeschränkte Ventrikelfunktion

Diagnose: Kardiomyopathie wahrscheinlich alkoholischer Genese

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; geringfügige Fibrose; leicht degenerativ veränderte Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; häufig Vakuolen unterschiedlicher

Größe und Inhaltes (optisch leer oder sehr helle Matrix); unterschiedlich dicke Myofibrillen mit teilweiser Strukturauflockerung, häufig fragmentiert; gelegentliche myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 13 (männl.; Alter: 45 J.; Aufnahme: 16.1.79)

Anamnese: vor 15 Jahren schwerste anfallsartige Dyspnoe; 1975 Lungentuberkulose; seit 3 Wochen zunehmende schwere Ruhedyspnoe, vor 2 Wochen erstmals beidseits Knöchelödeme, anhaltender Leistungsknick; Nikotin: 20 Zigarillos/die; Alkohol: 6 - 8 Gläser Cognac/die

Befund: red. AZ; graublasses Hautkolorit; in Ruhe orthopnoe; leichte Lippenzyanose; angedeutete Uhrglasnägel; keine Ödeme und keine Einflußstauung; Lunge: beidseits feuchte RGs basal, abgeschwächtes Atemgeräusch mit perkutaner Dämpfung links dorsomedial; RR: 120/70 mm Hg; Puls: 150/Min.; ansonsten o.B.

EKG: geringe Veränderungen

Labor: Blutkörperchensenkung: 54/87, akut entzündliche Dysproteinämie und Verminderung der Albumine

Röntgen: Pleuraerguß links; Herz durch Erguß nicht beurteilbar

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: ausgeprägte, diffuse Hypokinese des gesamten Ventrikels

Diagnose: akute Linksherzinsuffizienz bei Verdacht auf Kardiomyopathie unklarer Ätiologie

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; mittelgradige Fibrose; größtenteils normale Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; geringer Vakuolisierungsgrad; vereinzelt Aufspleißungen der Myofibrillen; leichte Z-Streifenveränderungen; starke myofibrilläre Desorientierung.

Patient 14 (männl.; Alter: 37 J.; Aufnahme: 7.12.76)

Anamnese: 1975 stationärer Aufenthalt wegen Lebererkrankung und zur Einstellung von Diabetes; stationäre Aufnahme März 1976 wegen ödematöser Schwellung beider Füße, beider Hände, des Gesichtes und des Skrotums, Nachweis von Proteinurie - damalige Diagnose: Diabetes mellitus, Kimmelstiel-Wilson-Syndrom mit chron. Pyelonephritis, Verdacht auf alkoholische Fettleber mit intrahepatischer Cholostase, renaler Hypertonus; jetzige Einweisung wegen Herzinsuffizienz, Hypertonie, Diabetes mellitus, Atemnot und massive Gewichtszunahme in den letzten 2 Monaten; Alkohol: bis vor 3 Jahren 10 - 12 Flaschen Bier und mehrere Gläser Cognac/die

Befund: red. AZ; deutliche Orthopnoe; massive Bein-, Skrotum- und Penisödeme; deutlicher Aszites mit beidseitigem Zwerchfellhochstand; basale Dämpfung der rechten Lunge; RR: 220/140 mm Hg; Puls: 98/Min.; vereinzelt Extrasystolen; Leber 3 QF unter Rippenbogen

EKG: vereinzelte supraventrikuläre Extrasystolen, Repolarisationsstörung im Posterolateralbereich

Labor: Erniedrigung von Albumin bei gleichzeitiger Erhöhung der γ-Globulinfraktion, Erhöhung der γ-GT, der LAP und der alkalischen Phosphatase

Röntgen: allseits erheblich vergrößertes Herz, verbreitertes Mediastinum

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: mäßige Hypertrophie (Hypertonus), sonst o.B.

Diagnose: Diabetes mellitus, akzellerierte Hypertonie, Makro- und Mikroangiopathie, Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; teils normale, teils kondensierte, teils hydropisch geschwollene Mitochondrien unterschiedlicher Größe und Form; starke Vakuolisierung; viele Fett-

tropfen unterschiedlicher Größe; manche Zellen stark hydropisch verändert; Auflockerungen und reiserbesenartige Aufspleißungen der Myofibrillen, häufig Myofibrillenfragmente; vereinzelte myofibrilläre Desorientierung.

Patient 15 (männl.; Alter: 45 J.; Aufnahme: 11.12.79)

Anamnese: seit Februar 1979 diagnostiziertes Vorhofflimmern ohne Besserung nach dreifacher Defibrillation; im Frühjahr häufiges Auftreten von Schwindelzuständen; im Oktober stationäre Behandlung wegen Pneumonie; seither körperlich nicht mehr voll leistungsfähig; Alkohol: 2 - 3 Flaschen Bier/die

Befund: guter AZ; sehr feuchte Haut; absolute Arrhythmie; RR: 110/80 mm Hg; Puls: 92/Min.; ansonsten o.B.

EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern

Labor: leichte Erhöhung des Gesamtcholesterins; Erhöhung der γ-GT

Röntgen: allseits vergrößertes Herz

Koronarangiogramm: linke Koronararterie weitlumig, rechte Koronararterie o.B.

Ventrikulogramm: mäßige Einschränkung der Myokardfunktion

Diagnose: Kardiomyopathie unklarer Ätiologie bei Verdacht auf äthylischen Leberschaden

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; mäßiggradige Fibrose; mittelschwere Mitochondrienveränderungen; vereinzelt Myelinfiguren; gelegentlich hydropisch veränderte Zellen; starke myolytische Veränderungen bei geringer myofibrillärer Desorientierung.

Patient 16 (weibl.; Alter: 54 J.; Aufnahme: 30.1.79)

Anamnese: 1968 und 1974 Aufenthalt im psychiatrischen Landeskrankenhaus; seitdem langjährige antidepressive Behandlung mit tricyclischen Antidepressiva und Neuroleptica; 1968 erstmals pathologisches EKG; bis Dezember

1978 nur gelegentliche Beschwerden (Belastungsdyspnoe, Schlafstörungen); Dezember 1978 stationäre Aufnahme wegen akuter Linksinsuffizienz: Aufnahme hier zur Abklärung

Befund: RR: 130/80 mm Hg; Puls: 108/Min.; leicht betonter erster Herzton, hebender Spitzenstoß

EKG: Zeichen der Linksherzhypertrophie mit Schädigung; Linksschenkelblock mit blockbedingten Repolarisationsstörungen

Labor: Blutkörperchensenkung: 32/70; Gesamtcholesterin und Neutralfette erhöht

Röntgen: links verbreitertes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: deutliche Einschränkung der Kontraktionsfähigkeit des Myokards

Diagnose: unklare Myokarderkrankung bei Verdacht auf kongestive Kardiomyopathie: larvierte endogene Depression

Biopsieergebnis: geringe Hypertrophie; mittelschwere Fibrose; leicht degenerative Mitochondrienveränderungen; vereinzelte Myelinfiguren; intrazellulär starker Vakuolisierungsgrad, Vakuolen mit unterschiedlichem Inhalt; unterschiedlich dicke Myofibrillen mit vereinzelten Aufspleißungen; mittelschwere Z-Streifenunregelmäßigkeiten; geringe myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 17 (männl.; Alter: 46 J.; Aufnahme: 16.2.77)

Anamnese: 1967 stationäre Behandlung wegen Verdachts auf Endomyokarditis; Dezember 1973 stationäre Behandlung bei Verdacht auf rezidivierende Myokarditis im Rahmen einer Hyperthyreose durch dekompensierte autonome Adenome links und rechts, absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern; stationärer Aufenthalt Juni 1975 zur Defibrillierung; stationäre Aufnahme im Oktober 1976 wegen erhöhten Temperaturen, Globusgefühl im Hals und Stechen in linker Halsseite- EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern -

Röntgen: allseitige Herzvergrößerung, die während der Therapie abnimmt - Diagnose: Kardiomyopathie; jetzige stationäre Aufnahme zur Herzkatheteruntersuchung bei allgemeinem Wohlbefinden des Patienten

Befund: RR: 120/80 mm Hg; Puls: 84/Min.; Leber um 2 QF unter Rippenbogen vergrößert

EKG: regelmäßiger Herzrhythmus

Röntgen: normal großes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: o.B.

Diagnose: Zustand nach abgelaufener Myokarditis, Struma diffusa I

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; geringfügige Fibrose; keine entzündlichen Infiltrate; teils stärker kondensierte, teils leicht cristolytisch und hydropisch veränderte Mitochondrien unterschiedlicher Größe und Form; einzelne hydropisch veränderte Zellen; mittelgradige Vakuolisierung; viel Lipofuszin; vereinzelte Myelinfiguren; starke reiserbesenartige Aufspleißungen, Auflockerungen und Fragmentationen der Myofibrillen; myofibrilläre Desorientierung.

Patient 18 (weibl.; Alter: 30 J.; Aufnahme: 1.12.76)

Anamnese: Familienanamnese: Bruder mit 17 Jahren an Kardiomyopathie gestorben, Mutter mit 35 Jahren an Herzkrankheit gestorben, Vater leidet an Koronarsklerose. 1966 Geburt des ersten Kindes, 1975 Geburt des zweiten Kindes (Vakuumextraktion), dabei habe sie Herzinfarkt durchgemacht - seither Luftnot; seit Mai 1976 Krankheitsgefühl, vorwiegend Übelkeit, Belastungsdyspnoe; Nykturie

Befund: guter AZ; RR: 130/80 mm Hg; Puls: 52/Min.; Herztöne leise; leises inkonstantes Systolikum über 2. ICR links parasternal; Varikosis beider Beine

EKG: Sinusbradykardie, zahlreiche ventrikuläre Extrasystolen

Labor: o.B.

Röntgen: o.B.

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: normales ESV und EDV; erhebliche Hypertrophie der freien Ventrikelwand

Diagnose: Verdacht auf Kardiomyopathie (bei starker Familienanamnese)

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßige Fibrose; mittelgradig degenerative Mitochondrienveränderungen: hydropisch veränderte Zellen; kleine, mittlere und große Vakuolen zum Teil lysosomaler Natur mit Zellresten; schwere myolytische Veränderungen bei geringer myofibrillärer Desorientierung.

Patient 19 (männl.; Alter: 44 J.; Aufnahme: 19.7.77)

Anamnese: im Juli 1977 nach zweitägiger schwerer Arbeit plötzlich Drehschwindel nach rechts, der an Intensität zunahm, keine sonstigen Störungen; erst in Klinik (nach 1/2 h) Übelkeit und Erbrechen; bis zum 2. Tag Übelkeit beim Drehen des Kopfes nach rechts; nach 3/4 Jahr gleiches Ereignis, welches nach 4 Tagen vollständig verschwunden sei; "schlechtes EKG" seit der Kindheit; seit 30 Jahren unregelmäßiger Puls.

Befund: guter AZ; RR: 140/90 mm Hg; Puls: 90/Min.; Rhythmus unregelmäßig, ansonsten o.B.

EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, Linksschenkelblock

Labor: o.B.

Röntgen: beidseits vergrößertes Herz, mitralkonfiguriert

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: extrem verdicktes Myokard, Ejektionsfraktion: 62 %

Diagnose: nicht-obstruktive hypertrophische Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mittelgradige Fibrose; leichte degenerative Mitochondrienveränderungen; stark hydropisch veränderte Zellen mit Vakuolen unterschiedlicher Größe; starke Auflockerungen, reiserbesenartige Aufspleißungen und Fragmentation der Myofibrillen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 20 (männl.; Alter: 47 J.; Aufnahme: 5.7.77)

Anamnese: seit einem Jahr Husten, Auswurf, Atemnot, geschwollene Beine, stenokardische Beschuerden sowohl bei Belastung als auch bei Ruhe; Alkohol: 6 - 7 Flaschen Bier und etliche Schnäpse/die

Befund: guter AZ; trockene RGs über beiden Lungenflügeln; RR: 135/80 mm Hg; Puls: 80/Min.; Patient wirkt verlangsamt und affektiv flach bei undeutlicher Sprache

EKG: leichte Erregungsrückbildungsstörungen

Labor: BKS 41/59; Monocytenerhöhung um 12 %

Röntgen: Einengung des RCR auf Ventrikelebene;

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: auffallend dickes Myokard bei normalem EDV und ESV

Diagnose: Verdacht auf nicht-obstruktive hypertrophische Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßiggradige Fibrose; normale Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; zahlreiche Lipidtropfen intrazellulär; kleine bis mittelgroße Vakuolen, vereinzelt mit Glykogeninhalt; leichte myolytische Veränderungen; geringgradige Z-Streifenveränderungen; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 21 (männl., Alter: 47 J.; Aufnahme: 14.12.76)

Anamnese: seit 1971 unregelmäßig schneller Herzschlag bemerkt; fühlt sich jetzt zittrig, abends geschwollene

Beine, belastungsabhängiger Herzschmerz, 1 - 2 Mal Nykturie; seit einigen Jahren Asthma bekannt

Befund: RR: 180/90 mm Hg; Puls: 100 - 140/Min.; Herzrhythmus unregelmäßig; Leber 3 QF unter rechtem Rippenbogen, ansonsten o.B.

EKG: absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern; vereinzelte ventrikuläre Extrasystolen

Labor: o.B.

Röntgen: normal großes Herz

Koronarangiogramm: o.B.
Ventrikulogramm: auffällig starkes Myokard; soweit beurteilbar normales EDV und ESV

Diagnose: ätiologisch unklarer Herzbefund bei nicht sicher ausschließbarer Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: geringe Hypertrophie; mäßige Fibrose; vereinzelt Mitochondrien mit einzelnen konzentrischen Cristae; einzelne Myelinfiguren, teils intravakuolär gelegen; stark hydropisch veränderte Zellen; unterschiedlich große Vakuolen, größtenteils voller Glykogen; teilweise starke Auflockerungen und Aufspleißungen der Myofibrillen bei unterschiedlicher Myofibrillendicke; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 22 (männl.; Alter: 40 J.; Aufnahme: 21.1.77)

Anamnese: seit 15 Jahren Schilddrüsenbeschwerden; seit 10 Jahren nächtliches Schwitzen, Durchschlafstörungen, Druckgefühl im Hals, gelegentliches Ziehen in der Herzgegend und Herzklopfen; früher häufig Angina; seit 10 Jahren erhöhter Blutdruck bekannt; familienanamnestisch: Vater nach 2. Infarkt mit 70 J. gestorben, Mutter herzkrank; Alkohol: mäßig

Befund: ordentlicher AZ; RR: 140/80 mm Hg; Puls: 72/Min.; leises systolisches Strömungsgeräusch mit punctum

maximum über Herzbasis; Leber 2 QF unter Rippenbogen palpabel

EKG: rechtsventrikuläre Leitungsstörungen

Labor: oraler Glukosetoleranztest deutlich pathologisch; ansonsten o.B.

Röntgen: geringe Herzgrößenzunahme, Herz nach links verbreitert

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: relativ großes ESV und EDV; im Vorderwandbereich nicht scharf abgrenzbare hypokinetische Zone; auffallend muskelkräftige Wand des linken Ventrikels

Diagnose: Linksherzhypertrophie bei Verdacht auf hypertrophische nicht-obstruktive Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; normale Mitochondrien, vereinzelt mit Zickzack-Cristae; vereinzelt Myelinfiguren; starker Vakuolisierungsgrad mit glykogenhaltigen Vakuolen kleiner bis mittlerer Größe; leichtere Auflockerungen der Myofibrillen; mäßige Z-Streifenunregelmäßigkeiten; geringe myofibrilläre Desorientierung.

Patient 23 (weibl ; Alter 49 J.; Aufnahme: 27.6.79)

Anamnese: seit 1974 bekannte EKG-Veränderungen; seit Anfang 1979 trockener Husten; jetzt zunehmende Belastungsdyspnoe; mehrfache Nykturie; zunehmende Linksinsuffizienz

Befund: leicht red. AZ; systolisches Strömungsgeräusch über Herzbasis; RR: 150/100 mm Hg; Puls: 72/Min.;

EKG: mäßige intraventrikuläre Leitungsstörungen; ausgeprägte Repolarisationsstörungen

Labor: o.B.

Röntgen: Herz beidseits verbreitert; Einengung des RSR und RCR auf Ventrikelebene

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: großer linker Ventrikel mit diffus eingeschränkter Beweglichkeit; großes EDV; auffallend starke Trabekularisierung im Bereich der basalen Hinterwand; Ejektionsfraktion: 39 %

Diagnose: Verdacht auf Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßiggradige Fibrose; leicht degenerativ veränderte Mitochondrien; allgemeine degenerative Veränderungen mit starkem Vakuolisierungsgrad; vereinzelt Myelinfiguren; leichte Aufspleißungen und Auflockerungen der Myofibrillen; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 24 (männl.; Alter: 41 J., Aufnahme: 20.6.79)

Anamnese: während eines Kuraufenthaltes wegen arterieller Hypertonie wurde auf Grund von EKG und Echokardiogramm der Verdacht auf eine hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie geäußert, ansonsten subjektive Beschwerdefreiheit

Befund: RR: 135/70 mm Hg; Puls: 60/Min.; Leber 2 QF vergrößert; ansonsten o.B.

EKG: Linkshypertrophie mit Schädigung

Labor: Erniedrigung des Serumkalium, Erhöhung der CPK, starke Erhöhung der Neutralfette

Röntgen: o.B.

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: hypertrophierter linker Ventrikel, subvalvuläre Obstruktion nach Alupent

Diagnose: hypertrophische Kardiomyopathie mit Obstruktion

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie der Muskelfasern; mäßig ausgeprägte Fibrose; mittelgradig degenerativ veränderte Mitochondrien bei geringfügiger allgemeiner Degeneration der übrigen Herzmuskelfasern; myolytische Ver-

änderungen geringer Ausprägung bei seltener myofibrillärer Desorientierung.

Patient 25 (männl.; Alter: 43 J.; Aufnahme: 19.12.78)

Anamnese: erstmals im Sommer 1978 nach schwerer körperlicher Arbeit geschwollene Beine und Zunahme des Bauchumfangs - nach stationärer Aufnahme Ausschwemmung von 10 l Flüssigkeit

Befund: guter AZ; leichte Zyanose des Gesichts und der Schleimhäute; RR: 150/110 mm Hg; Puls: 80/Min.; Leber um 1' QF gering vergrößert

EKG: Linkshypertrophie mit Schädigungszeichen; ventrikuläre Extrasystolie

Labor: Serumphosphatase leicht erhöht; mäßige Erhöhung der Aldosterone (sekundärer Hyperaldosteronismus); ansonsten o.B.

Röntgen: leichte allseitige Herzvergrößerung

Echokardiogramm: zunehmende Septumverdickung zur Spitze hin mit Hypokinesie; Vergrößerung sämtlicher Diameter; auch nach Nitrogabe typische Zeichen einer Obstruktion

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: großes EDV und ESV; Hypo- bis Akinesie der Hinterwand bei insgesamt eingeschränkter Myokardfunktion

Diagnose: Verdacht auf obstruktive hypertrophische Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: geringe Hypertrophie; geringgradige Fibrose; teils normale, teils aber auch stark kondensierte Mitochondrien mit starken Unterschieden in Form und Größe; vereinzelt Myelinfiguren; hydropisch veränderte Zellen mit stark erweitertem sarkoplasmatischem Retikulum; vor allem perinukleär große, zur Konfluenz neigende Vakuolen; starke Auflockerung, reiserbesenartige Aufspleißungen und Fragmentation der Myofibrillen;

Z-Streifenunregelmäßigkeiten und -verbreiterungen; seltene myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 26 (männl.; Alter: 48 J.; Aufnahme: 23.2.78)

Anamnese: gelegentliche Schwindelgefühle sowie Druck in der Herzgegend, seit Sommer 1977 zunehmende Beschwerden

Befund: guter AZ; hebender Herzspitzenstoß; lautes spindelförmiges Systolikum mit punctum maximum über Erb'schem Punkt und Herzspitze; RR: 130/85 mm Hg; Puls: 90/Min.; ansonsten o.B.

EKG: linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen

Labor: o.B.
Röntgen: o.B.

Ventrikulogramm: typische Septumhypertrophie mit sanduhrförmiger Einschnürung in der Mitte des linken Ventrikels während der Systole; geringer Reflux in den linken Vorhof, der relativ groß erscheint

Diagnose: hypertrophische obstruktive Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: geringe Fibrose; geringe Hypertrophie; normale Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; geringer Vakuolisierungsgrad; nur minimale Auflösung und Fragmentation der Myofibrillen; einzelne Z-Streifenunregelmäßigkeiten; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 27 (männl.; Alter: 46 J.; Aufnahme: 19.1.78)

Anamnese: bei dem Patienten ist seit mehreren Jahren eine Kardiomegalie bekannt; bei stationärer Aufnahme im Januar 1978 klagte er über nächtlichen Hustenreiz, Dyspnoe und Leistungsknick

Befund: Red. AZ und EZ, Ruhedyspnoe, schwere Zyanose, obere Einflußstauung; RR: 110/75 mm Hg; Puls: 100/Min.; Leber um 2 QF druckdolent vergrößert; über Lunge beidseits Stauungs-RGs; Diastolikum vom Decrescendotyp und leises Systolikum

EKG: uncharakteristische Erregungsausbreitungs- und -rückbildungsstörung

Labor: Antikörper gegen Muskulatur

Röntgen: stark vergrößertes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: großes EDV und ESV, Ventrikelhypokinesie

Diagnose: globale Herzinsuffizienz bei kongestiver Kardiomyopathie
Tod 8 Wochen später bei globaler Myokardinsuffizienz

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; geringfügige Fibrose; Mitochondrien größtenteils normal; allgemein degenerative Veränderungen: unterschiedlich große, teilweise konfluierende Vakuolen, Myelinfiguren; Glykogenvakuolen; selten Aufspleißungen und Auflockerungen der Myofibrillen; vereinzelt Z-Streifenunregelmäßigkeiten; vereinzelte myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 28 (männl.; Alter: 55 J.; Aufnahme: 3.12.76)

Anamnese: seit 1962 ständiges Herzjagen, Herzschmerzen, Herzstechen direkt über dem Herz lokalisiert, Atemnot - mehrmals defibrilliert; erster Aufenthalt im Katharinenhospital Januar 1972 - Diagnose: Vorhofflattern; zweiter Aufenthalt März 1974: 4 - 5 Mal Nykturie; morgens schleimiger Auswurf - Diagnose: Verdacht auf chron. Myokarditis; dritte Aufnahme August 1975: Verschlechterung des AZ, deutliche Ruhedyspnoe, stenokardische Zustände, Beinödeme - Diagnose: globale Herzinsuffizienz bei chron. Myokarditis; jetzige Aufnahme: seit 3 Monaten zunehmende Ödembildung, Belastungsdyspnoe, nächtliche Hustenanfälle, pektanginöse Beschwerden bei Belastung

Befund: red. AZ; leichte Lippenzyanose, Ödeme im Bereich der Füße und Unterschenkel mit Stauungsdermatose; Lunge beidseits basal kleinblasige RGs; Herzaktionen unregelmäßig; leises Systolikum links über 5. ICR -

RR: 200/140 mm Hg; Puls: 65/Min.; Leber 3 QF unter Rippenbogen verbreitert; Aszites; linkes Nierenlager klopfdolent; Varikosis rechter Unterschenkel

EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern

Labor: o.B.

Röntgen: allseits vergrößertes Herz;

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: deutlich eingeschränkte Myokardfunktion, Hypokinesie der gesamten Muskulatur

Diagnose: Kardiomyopathie unklarer Ätiologie

Biopsieergebnis: keine entzündlichen Infiltrationen; keine Hypertrophie; geringgradige Fibrose; normale Mitochondrien; vereinzelt hydropisch geschwollene Zellabschnitte; mittlerer Vakuolisierungsgrad; vereinzelte Auflockerungen, Aufspleißungen und Fragmentationen der Myofibrillen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 29 (männl.; Alter: 53 J.; Aufnahme: 11.5.77)

Anamnese: seit 1972 bekannte Pulsunregelmäßigkeiten; 1976 in ärztlicher Behandlung wegen Tachyarrhythmie und Linksherzinsuffizienz; jetzt: Stiche links präkordial, Atemnot, Schmerzen in linker Schulter, 1 - 2 Mal Nykturie

Befund: red. AZ; angedeuteter faßförmiger Thorax; Herzaktionen unregelmäßig; RR: 130/80 mm Hg; Puls: 60/Min.

EKG: Arrhythmia absoluta bei Vorhofflimmern; rechtspräkordiale Leitungsstörung; deutliche Repolarisationsstörungen im Vorderseitenwandbereich

Labor: o.B.

Röntgen: Herz von normaler Größe

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: großes EDV und ESV

Diagnose: alte abgelaufene Myokarditis oder frühe Phase einer Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: keine entzündlichen Infiltrate; geringe Hypertrophie; geringgradige Fibrose; leicht degenerativ veränderte Mitochondrien mit vereinzeltem Auftreten von matrixreichen Riesenmitochondrien; leichte Vakuolisierung mit vereinzelt auch großen Glykogenvakuolen; vermehrte Lipofuszinablagerungen; nukleäre Einschlußkörperchen; starke myolytische Veränderungen mit seltener myofibrillärer Desorientierung; Z-Streifenunregelmäßigkeiten und -verbreiterungen.

Patient 30 (männl.; Alter: 30 J.; Aufnahme: 11.2.77)

Anamnese: schon vor 12 Jahren unregelmäßiger Puls; Alkohol: 1 l Bier/die

Befund: 2. Herzton wechselnd breit und gespalten; RR: 160/100 mm Hg

EKG: AV-Block 2. Grades Typ Wenkebach

Labor: leichte Erhöhung der GPT, ansonsten o.B.

Röntgen: allseits vergrößertes Herz mit Einengung des RSR

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: ohne Auffälligkeiten

Diagnose: Herzrhythmusstörung unbekannter Ätiologie

Biopsieergebnis: mäßiggradig ausgeprägte Fibrose; keine Hypertrophie; normale bis stark kondensierte Mitochondrien; stark hydropisch veränderte Zellen mit Vakuolen unterschiedlicher Größe, vereinzelt mit Glykogen gefüllt; teilweise stärker aufgelockerte, reiserbesenartig aufgespleißte und fragmentierte Myofibrillen; Z-Streifen-Dehiszenzen; geringe myofibrilläre Desorientierung.

Patient 31 (männl.; Alter: 40 J.; Aufnahme: 5.9.78)

Anamnese: Dezember 1977 Pertussis; seither Atemnotattacken, selten Herzstolpern; seit Januar 1978 progredienter Rückgang der Belastbarkeit; Alkohol: 3 Flaschen Bier/die

Befund: red. AZ; Atmung vertieft und beschleunigt; bräunliches Hautkolorit; Akrozyanose; Palmarerythem; obere Einflußstauung; Herzgrenze perkutorisch links verbreitert; Herzspitzenstoß 6. ICR links vordere Axillarlinie; hochfrequentes Systolikum über Herzspitze; RR: 105/80 mm Hg; Puls: 70/Min.; Leber 3 QF unter Rippenbogen derb palpabel

EKG: kompletter Linksschenkelblock mit sekundären Repolarisationsstörungen

Labor: BKS: 8/24; leichte Erhöhung der Harnsäure, ansonsten o.B.

Röntgen: globale Herzverbreiterung mit Einengung des RCR

Diagnose: kongestive Kardiomyopathie mit rascher Progredienz

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; leicht degenerative Mitochondrienveränderungen; vereinzelt Myelinfiguren; starker Vakuolisationsgrad; Vakuolen unterschiedlicher Größe und Inhaltes; schwere myolytische Veränderungen; geringe Z-Streifenunregelmäßigkeiten; geringe myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 32 (männl.; Alter: 46 J.; Aufnahme: 19.1.77)

Anamnese: seit Oktober 1976 zunehmende Atemnot mit besonders nächtlich auftretenden Anfällen, die mit heftigem Hustenreiz verbunden sind; Druckgefühl über dem Herzen; Hirnembolie im Oktober 1976

Befund: mäßiger AZ; leichte Ruhedyspnoe mit erheblicher motorischer Unruhe; Herzaktion absolut arrhythmisch und tachykard; über Lungen beidseits basal nicht klingende,

feuchte RGs; RR: 170/110 mm Hg; Puls: 150/Min.

EKG: Tachyarrhythmia absoluta; Zeichen der Linkshypertrophie; ausgeprägte Repolarisationsstörungen

Labor: BKS erhöht

Röntgen: Herz allseits deutlich vergrößert mit Einengung des RCR; zentrale und periphere Lungenstauung mit kleinem Winkelerguß links

Koronarangiogramm: 30 %ige Stenose am Anfangsteil des Ramus interventricularis anterior; ansonsten o.B.

Ventrikulogramm: stark vergrößertes EDV und ESV mit Hypertrophie der Ventrikelwand

Diagnose: primäre kongestive Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; stark hydropisch und cristolytisch veränderte Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; stark hydropisch veränderte Zellen; Vakuolen aller Größe, optisch leer; starke reiserbesenartige Aufspleißungen und Auflockerungen der Myofibrillen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; geringe myofibrilläre Desorientierung.

Patient 33 (männl.; Alter: 41 J.; Aufnahme: 10.5.77)

Anamnese: Januar 1977 bei körperlicher Belastung zunehmend retrosternal heftiger werdender Schmerz; labiler arterieller Hypertonus seit etwa 4 Monaten bekannt

Befund: guter AZ; leises beim Aufrichten des Oberkörpers lauter werdendes Diastolikum links parasternal über 3. ICR; RR: 140/75 mm Hg; Puls: 72/Min.;

EKG: Rechtsschenkelblock mit blockbedingten Repolarisationsstörungen

Labor: geringe Erhöhung der Neutralfette, ansonsten o.B.

Röntgen: Herz allseits vergrößert

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: großes EDV und ESV, jedoch gute Ventrikelfunktion; Ventrikelwand mäßig verdickt

Diagnose: kein Hinweis auf koronare Herzerkrankung; Verdacht auf Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; geringgradige Fibrose; größtenteils normale, vereinzelt leicht kondensierte Mitochondrien; stärkere Glanzstreifendehiszenzen; mittlerer Vakuolisierungsgrad; gehäuft lysosomale Strukturen; perinukleär vermehrt Lipofuszin; leichte Auflockerungen, Aufspleißungen und Fragmentationen der Myofibrillen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 34 (weibl.; Alter: 59 J.; Aufnahme: 17.5.77)

Anamnese: seit 1953 "Herzschmerzen" (Verkrampfung im Rücken, seitlich in die Brust ausstrahlend); November 1976 ärztlich festgestellter EKG-Linksschenkelblock; seit dieser Zeit belastungsabhängiger Thoraxschmerz mit Ausstrahlung in den linken Arm, Atemnot nach einer Etage Treppensteigen - keine Besserung auf Nitrogabe; familienanamnestisch: Mutter 42-jährig verstorben an Herzleiden

Befund: ordentlicher AZ; RR: 150/80 mm Hg; Puls 68/Min.; ansonsten o.B.

EKG: Sinusbradykardie; kompletter Linksschenkelblock mit blockbedingten Repolarisationsstörungen

Labor: o.B.

Röntgen: breit aufliegendes linksbetontes Herz

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: eingeschränkte Ventrikelfunktion ohne umschriebene hypo- oder akinetische Bezirke

Biopsieergebnis: keine sichtbaren entzündlichen Infiltrationen; keine Hypertrophie; leichte Fibrose; leicht degenerativ veränderte Mitochondrien; vereinzelt Myelinfiguren; stärker hydropisch geschwollene Zellen;

starker Vakuolisierungsgrad mit Vakuolen unterschiedlichster Größe, teilweise wabenartig zusammenliegend; eine auffallend große glykogenhaltige Vakuole; stärkere Auflockerungen und Fragmentationen der Myofibrillen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierungen.

Patient 35 (weibl.; Alter: 51 J.; Aufnahme: 8.3.78)

Anamnese: seit Ende 1976 vermehrt auftretende Bronchitiden; seit Herbst 1977 Herzverbreiterung festgestellt; Ende 1977 vor allem nachts auftretende Beinödeme, bleierne Füße, krampfartige Herzschmerzen mit Ausstrahlung in linken Arm, bei körperlicher Belastung leicht auftretende Luftnot, Leistungsknick; familienanamnestisch: Mutter 67-jährig an Herzkrankheit verstorben, Bruder 49 J. Angina pectoris-Anfälle

Befund: auskultatorisch über 2. ICR links leises spindelförmiges, früh- bis mesosystolisches Geräusch; RR: 140/100 mm Hg; Puls: 80/Min.

EKG: überdrehter Linkstyp; Linkshypertrophie mit linkspräkordialen Rückbildungsstörungen; einzelne ventrikuläre Extrasystolen

Labor: BKS: 10:19, ansonsten o.B.

Röntgen: Herz linksvergrößert

Koronarangiogramm: kein Anhalt für koronare Herzkrankheit

Ventrikulogramm: deutlich vergrößertes ESV bei stark hypokinetischem linken Ventrikel; keine Mitralregurgitation

Diagnose: Verdacht auf Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: geringe Hypertrophie; schwere Fibrose; teils normale, teils kondensierte, teils hydropisch und cristolytisch veränderte Mitochondrien unterschiedlicher Größe und Form; vereinzelt Myelinfiguren; stark hydro-

pisch veränderte Zellen; starker Vakuolisationsgrad mit kleinen, mittleren und großen zur Konfluenz neigenden Vakuolen mit optisch leerem und optisch dichtem Inhalt; starke reiserbesenartige Aufspleißungen und Fragmentationen der Myofibrillen; deutliche Z-Streifenunregelmäßigkeiten und -verbreiterungen; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 36 (männl.; Alter: 49 J.; Aufnahme: 17.1.79)

Anamnese: seit ca. 10 Jahren Auftreten von retrosternalem Druckgefühl (belastungsunabhängig) mit Zunahme der Herzfrequenz; 1963 festgestellter Linksschenkelblock; Zunahme des subjektiven Beschwerdebildes und geringe Herzgrößenzunahme; Alkohol: 2 - 3 Flaschen Bier/die; familienanamnestisch: Mutter mit 65 Jahren an Herzversagen ("vergrößertes Herz") verstorben

Befund: guter AZ; leise Herztöne; RR: 120/80 mm Hg; Puls: 60/Min.; ansonsten o.B.

EKG: kompletter Linksschenkelblock mit blockbedingten Repolarisationsstörungen; Linkshypertrophie mit Schädigung; vereinzelt supraventrikuläre Extrasystolie

Labor: o.B.

Röntgen: links verbreitertes Herz mit Einengung des RCR, verstärkte Lungengefäßzeichnung

Echokardiogramm: dilatierter linker Ventrikel und linker Vorhof; herabgesetzte Ventrikelfunktion

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: großer diffus hypokinetischer Ventrikel bei fraglicher Verdickung des Myokards; keine eindeutige Mitralregurgitation

Diagnose: kongestive Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: keine Hypertrophie; mäßiggradige Fibrose; normale Mitochondrien; mittelgradiger Vakuolisationsgrad; auffallend viele, über den gesamten Zell-

leib verteilte Lipofuszingranula; leichte myolytische Veränderungen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 37 (männl.; Alter: 46 J.; Aufnahme: 4.9.78)

Anamnese: März 1978 erste stationäre Aufnahme: Patient klagte über Leistungsminderung, zunehmende Belastungsdyspnoe und belastungsabhängige stenokardische Beschwerden - damalige Diagnose: Verdacht auf Kardiomyopathie; jetzt seit ca. 3 Monaten Atemnotanfälle auch in Ruhe, stenokardisch nicht sicher belastungsabhängige Schmerzen mit Ausstrahlung in Rücken und linke Schulter, Nykturie 1 - 2 Mal

Befund: guter AZ; über weite Strecken Eupnoe, dann plötzlich 1 - 2 tiefe Atemzüge; schmerzhafte Gynäkomastie links; leises mittelfrequentes, bandförmiges Holosystolikum am Erb'schen Punkt; RR: 130/80 mm Hg; Puls: 80/Min.

EKG: monotope ventrikuläre Extrasystolen; ansonsten o.B.

Labor: BKS: 14/38; Harnsäure leicht erhöht; Erhöhung des Gesamtcholesterins und der Neutralfette

Röntgen: beidseits dilatiertes Herz mit Einengung von RCR und RSR; vermehrte Lungengefäßzeichnung

Echokardiogramm: linksdilatiertes Herz mit dorsal verlagertem Mitralsegel; grenzwertige Kontraktilitätsparameter

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: deutliche Einschränkungen des Kontraktionsablaufs mit Hypokinesie der Vorder- und Hinterwand; Ejektionsfraktion: 63 %

Diagnose: eher Zustand nach Myokarditis

Biopsieergebnis: keine sichtbaren entzündlichen Infiltrate; mäßige Hypertrophie; geringe Fibrose; leicht degenerativ veränderte Mitochondrien; viele Myelinfiguren; stark hydropische Zellschwellung; Vakuolen unterschied-

lichster Größe, die zur Konfluenz neigen und teilweise wabenförmig zusammenliegen; eine große glykogenhaltige Vakuole; starke Aufspleißungen, Auflockerungen und Fragmentationen der Myofibrillen; Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 38 (männl.; Alter 46 J.; Aufnahme: 19.11.76)

Anamnese: seit 1970 kardiale Beschwerden mit mehrminütigen Kollapszuständen, seither Pulsunregelmäßigkeiten; in den letzten Jahren Abnahme der körperlichen Belastbarkeit; in letzter Zeit auftretende ziehende retrosternale Schmerzen; seit 10 Wochen mehrfache Nykturie

Befund: guter AZ; unregelmäßige Herzaktionen; RR: 170/120 mm Hg; Puls: 80 - 90/Min.; Leber inspiratorisch 1 QF unter Rippenbogen tastbar

EKG: absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern, geringe linksventrikuläre Repolarisationsstörungen

Labor: erhöhter oraler Glukosetoleranztest, ansonsten o.B.

Röntgen: Herz beidseits dilatiert mit Einengung des RSR und RCR

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: etwas muskelstarker linker Ventrikel ohne sichere Einschränkung der Ventrikelfunktion

Diagnose: dringender Verdacht auf primäre kongestive Kardiomyopathie bei gleichzeitiger essentieller Hypertonie

Biopsieergebnis: geringe Hypertrophie; mäßige Fibrose; viele leicht bis mittelgradig hydropisch veränderte Mitochondrien; vereinzelte, intra- und extravakuolär gelegene Myelinfiguren; hydropisch veränderte Zellen; mittlerer Vakuolisationsgrad; verstärkte Lipofuszinablagerungen über den ganzen Zelleib verteilt; schwere Glanzstreifendehiszenzen; starke myo-degenerative Ver-

änderungen; grobe Z-Streifenunregelmäßigkeiten; seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 39 (männl.; Alter: 38 J.; Aufnahme: 29.6.77)

Anamnese: um Jahreswende heftige 8-tägige Grippe; seither nie richtig erholt; zunehmende Belastungsdyspnoe, gelegentliches Beklemmungsgefühl, Herzstolpern, 1 - 2 Mal Nykturie, nach Treppensteigen von 2 Etagen deutliche Dyspnoe, etwas Husten, etwas Auswurf - Alkohol: gelegentlich

Befund: red. AZ; Atmung erschwert; leicht prätibiale Ödeme; leises, hochfrequentes, bandförmiges Geräusch; einzelne Extrasystolen; RR: 160/90 mm Hg; Puls: 100/Min.; Leber handbreit druckdolent vergrößert

EKG: Sinustachykardie; diffuse Repolarisationsstörungen; polytope ventrikuläre Extrasystolen; Zeichen der linksventrikulären Hypertrophie mit beginnender Schädigung

Labor: o.B.

Röntgen: massiv allseits vergrößertes Herz; RSR durch rechten Ventrikel, RCR in Ventrikelebene erheblich eingeengt; Verdacht auf Perikarderguß - nach einer Woche deutliche Abnahme des allseits vergrößerten Herzens

Koronarangiogramm: linke Koronararterie o.B., rechte Koronararterie im 2. Drittel 50 %ige Einengung

Ventrikulogramm: extrem vergrößertes EDV und ESV

Diagnose: Herzinsuffizienz, eventuell auf dem Boden einer Kardiomyopathie; Stenose der rechten Koronararterie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; normale Mitochondrien; kleine, mittlere und große Vakuolen, teilweise optisch leer, mit heller Matrix, mit Glykogen, aber auch mit degenerativ veränderten Zellorganellen; gelegentliche Auflockerungen, reiserbesenartige Aufspleißung und Fragmentation der Myofibrillen: vereinzelte Z-Streifenunregelmäßigkeiten: seltene myofibrilläre Desorientierung.

Patient 40 (männl.; Alter: 58 J.; Aufnahme: 12.12.78)

Anamnese: seit 1974 essentielle Hypertonie; im Oktober 1978 stationärer Aufenthalt in Klinik wegen dekompensierter Linksherzinsuffizienz; seit 1974 Extrasystolen; seit einem halben Jahr zunehmende Belastungsdyspnoe, nächtliche Dyspnoeanfälle, belastungsabhängige Stenokardien, 1 - 2 malige Nykturie sowie Unterschenkelödeme - Alkohol: 1/4 l Wein/die

Befund: guter AZ; keine Herzinsuffizienzzeichen: leise Herztöne; über Herzspitze mittellautes, hochfrequentes Holosystolikum; RR: 140/100 mm Hg; ansonsten o.B.

EKG: überdrehter Linkstyp; linksventrikuläre Erregungsrückbildungsstörungen bei Zeichen der Linksherzhypertrophie; gelegentliche linksventrikuläre Extrasystolen

Labor: o.B.

Röntgen: beidseits vergrößertes Herz; RCR auf Vorhofebene eingeengt; geringe zentrale Lungenstauung; Lungenemphysem

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: extrem vergrößertes EDV und ESV

Diagnose: dekompensierte Linksherzinsuffizienz bei dringendem Verdacht auf kongestive Kardiomyopathie

Biopsieergebnis: mittelschwere Hypertrophie: geringgradige Fibrose; vereinzelt cristolytisch oder hydropisch veränderte Mitochondrien; einzelne Myelinfiguren; Riesenmitochondrien; Vakuolen unterschiedlicher Größe, teils mit amorpher optisch heller Substanz, teils mit Glykogen angefüllt: vereinzelte reiserbesenartige Aufspleißungen und Auflockerungen; keine myofibrilläre Desorientierung.

Patient 41 (männl.; Alter: 49 J.; Aufnahme: 23.1.80)

Anamnese: im Oktober 1979 akute Erkrankung mit starker Luftnot, die ihn zum Schlafen im Sitzen zwang - damaliger Röntgenbefund: stark vergrößertes Herz, das sich aber

2 Monate später bereits wieder deutlich zurückgebildet hatte

Befund: leicht red. AZ; keine kardialen Dekompensationszeichen in Ruhe - leichte prätibiale Ödeme; RR: 170/120 mm Hg; Puls: 120/Min.; regelmäßiger Herzrhythmus; keine Geräusche; Leber 2 QF unter Rippenbogen tastbar; ansonsten o.B.

EKG: Linkstyp; Zeichen einer Linkshypertrophie

Labor: leichte Erhöhung von LDH, γ-GT und Bilirubin; ansonsten o.B.

Röntgen: Herz von normaler Größe und Konfiguration

Koronarangiogramm: o.B.

Ventrikulogramm: o.B.

Diagnose: Zustand nach Myokarditis

Biopsieergebnis: geringe entzündliche Infiltrierung; keine Hypertrophie; mäßig ausgeprägte Fibrose; geringe Mitochondrienveränderungen; vereinzelt myolytische Veränderungen; geringe Hydrolyse der Zellen; seltene myofibrilläre Desorientierungen.

3.2 Zusammenfassende Darstellung der morphologischen Veränderungen des Herzmuskels im eigenen Untersuchungsgut

Nach der detaillierten Darstellung der Anamnesen, der klinischen Untersuchungsergebnisse und der pathologisch-anatomischen Befunde der einzelnen Patienten soll eine zusammenfassende Beschreibung der beobachteten morphologischen Veränderungen erfolgen und anhand typischer Abbildungsbeispiele illustriert werden. Teils können solche Veränderungen lichtmikroskopisch erkannt werden (Fibrose, Hypertrophie, vakuolige Degeneration, Muskelfaserdesorientierung), teils sind sie nur ultrastrukturell darzustellen (Veränderungen der Zellorganellen).

3.2.1 Fibrose

Das Resultat einer Zunahme von Bindegewebszellen, die Kollagenfasern und Grundsubstanz produzieren, ist die Fibrose. Abb. 1 macht die Fibrozytenzunahme ebenso wie die Faser- und Grundsubstanzvermehrung deutlich. Das Myokard ist von breiten Bindegewebszügen durchsetzt, die einzelnen Herzmuskelfasern werden durch das vermehrte Interstitium auseinandergedrängt. Dabei sind die welligen Kollagenfasern in parallelen Bündeln ausgerichtet.

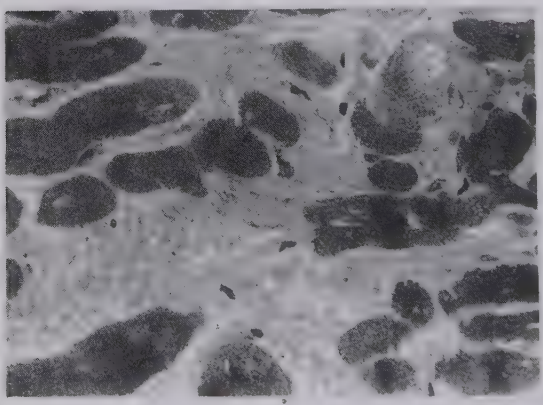

Abb. 1 Schwere interstitielle Fibrose mit Vermehrung von Fibrozyten, von Faser- und Grundsubstanz. Breite Bindegewebszüge durchsetzen das gesamte Myokard. Vergrößerung 160 x

Bei den untersuchten 41 Patienten wurde in allen Fällen eine Fibrose unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen. Ein Patient zeigt ultrastrukturell die von Anderson, Sutton und Lie (1979) beschriebene plexiforme Fibrose. Dabei führt die Desorientierung einzelner Muskelfasern mit nachfolgender in unterschiedlicher Richtung verlaufender Zugwirkung zu einer wirren Anordnung der Kollagenbündel. Verschiedentlich ist eine perivaskuläre Betonung der Bindegewebsver-

mehrung festzustellen. Im vorliegenden bioptischen Material ist sie allerdings in keinem Fall besonders ausgeprägt vorhanden.

3.2.2 Hypertrophie

Eine Herzmuskelfaserhypertrophie ist meist schon bei geringen lichtmikroskopischen Vergrößerungen feststellbar (Verbreiterung der Muskelfaser, Vermehrung der Myofibrillen, Kernvergrößerung, gehäufte Mehrkernigkeit der Herzmuskelzellen).

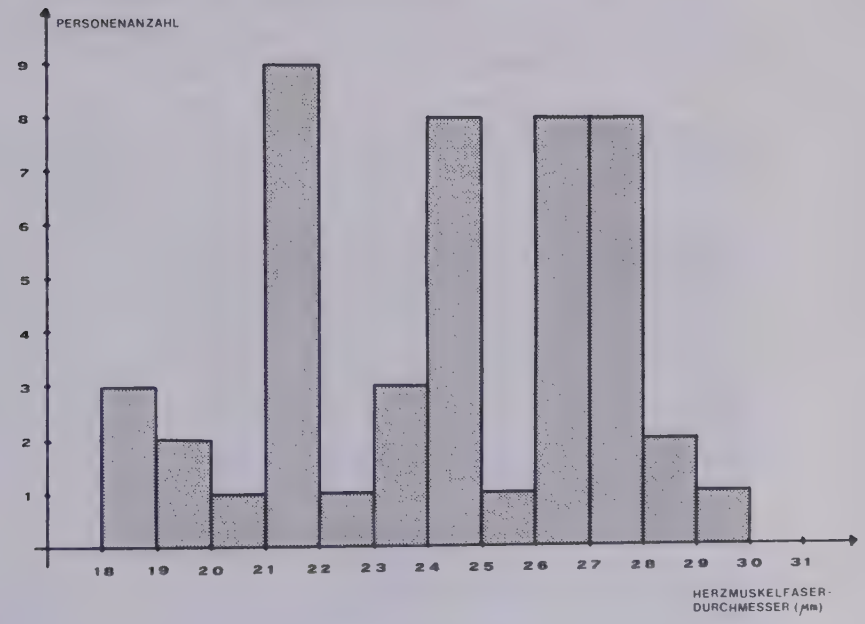

Abb. 2 Quantitative Darstellung der Herzmuskelfaserbreite

Um quantitativ exaktere Aussagen über den Grad der Hypertrophie machen zu können, wurden im Semidünnschnitt bei 40-facher Vergrößerung je 15 Herzmuskelfaserquerschnitte pro Patient ausgemessen. Dabei wird von einem Normaldurchmesser der Myokardfaser von 10 - 20 µm ausgegangen (Bucher 1973). Das Ergebnis ist in Abb. 2 in klassierter Form dargestellt.

3.2.3 Myofibrilläre Desorientierung

Bei der myofibrillären Desorientierung verlaufen die Myofibrillen innerhalb einer Herzmuskelfaser nicht regelrecht, sie verzweigen sich vielmehr abnorm, so daß sie teilweise sogar senkrecht zueinander verlaufen. Eine solche Desorientierung kann schon lichtmikroskopisch auf Myokardfaserebene beobachtet werden (Abb. 3), wobei Wirbelbildungen entstehen können. Ultrastrukturell offenbaren sich schwere Texturstörungen. Die Myofibrillen in Abb. 4 scheinen geradezu verknotet zu sein.

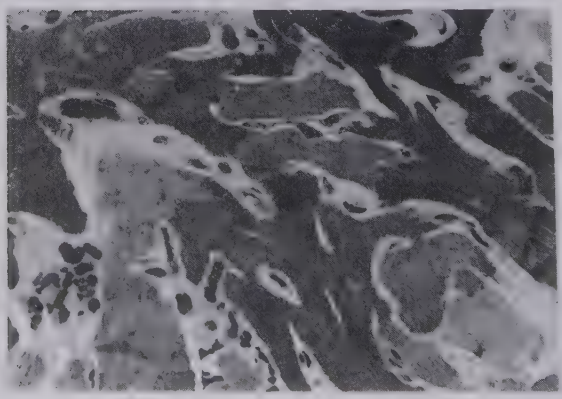

Abb. 3 Abnorme Verzweigung von Myokardfasern.
Toluidinblaufärbung. Vergrößerung 200 x

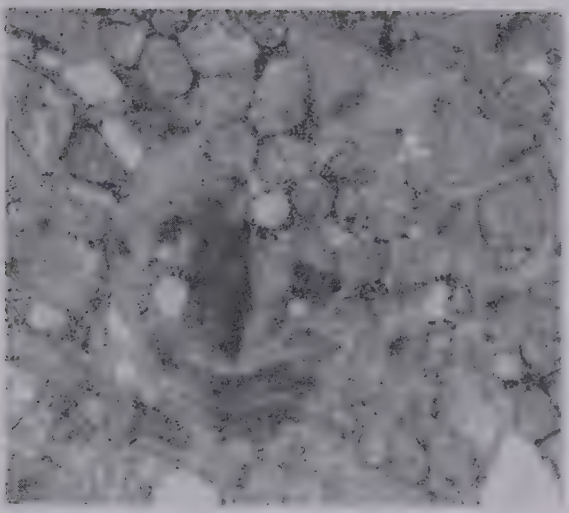

Abb. 4 Schwere myofibrilläre Texturstörung mit knotenartiger Wirbelbildung der Myofibrillen und "Z-disc-streaming" bei fokaler Vermehrung von Z-Streifen-Material. Vergrößerung 22500 x

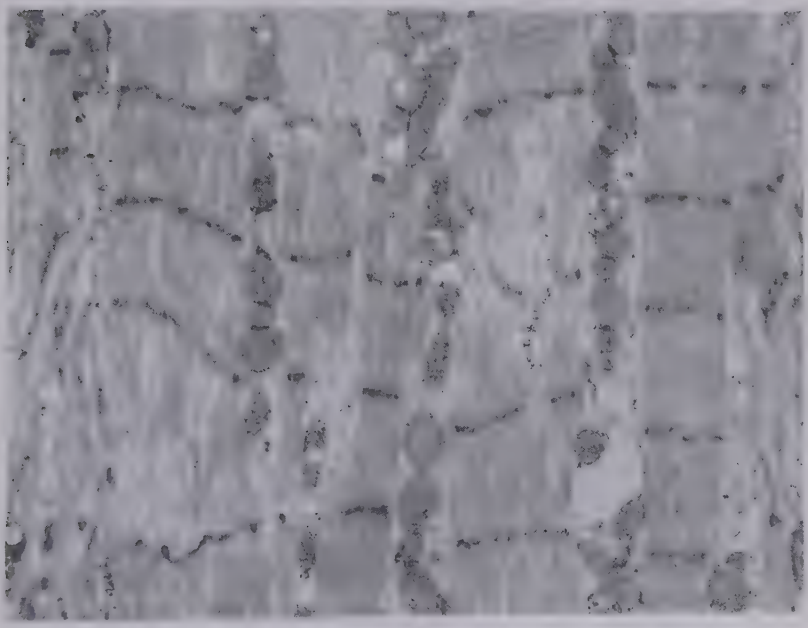

Abb. 5 Beginnende Myolyse. Strukturauflockerung der Sarkomere mit Z-Streifenunregelmäßigkeiten. Vergrößerung 12250 x

Myofibrilläre Desorientierungen sind im eigenen Biopsiematerial insgesamt häufig festgestellt worden, sie fehlen nur bei 10 Patienten. Bei 30 Patienten kommt die Desorientierung selten vor, einmal tritt sie gehäuft auf.

3.2.4 Myolyse

Bei Betrachtung im Elektronenmikroskop fällt bei vielen Patienten eine unterschiedliche Dicke der Myofibrillen auf. Innerhalb einzelner Sarkomere kommen Strukturauflockerungen zur Beobachtung (Abb. 5), die von "reiserbesenartigen" Aufspleißungen der Myofibrillen begleitet sind (Abb. 6). Solche Prozesse erfassen oft mehrere Sarkomere hintereinander. Im fortgeschrittenen Stadium (Abb. 7) bleiben nach weitgehender Auflösung der Sarkomere Myofibrillenfragmente zurück. Man erkennt noch einzelne Z-Streifen, an denen nur wenige Filamente inserieren.

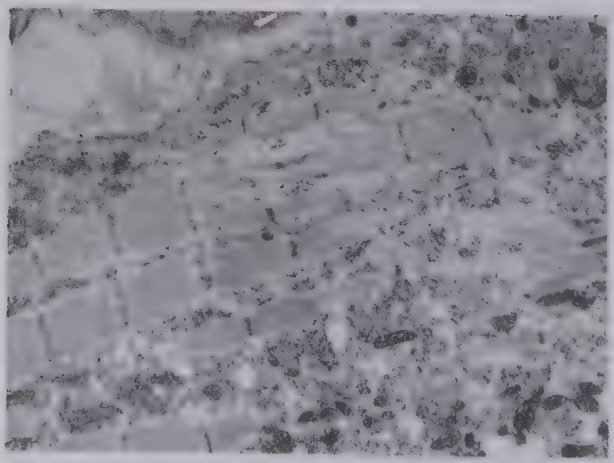

Abb. 6 Beginnende Myolyse. Reiserbesenartige Aufspleisung einzelner Sarkomere, kleine kondensierte Mitochondrien. Vergrößerung 7000 x

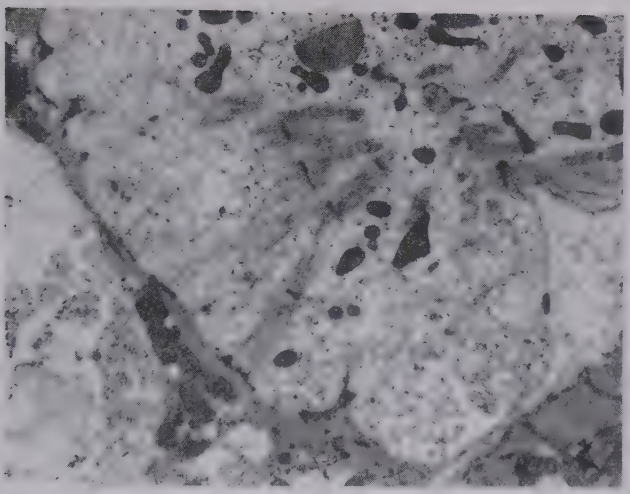

Abb. 7 Fortgeschrittene Myolyse: Weitgehende Auflösung der Sarkomere. Zurück bleiben Z-Streifen, an denen nur noch wenige Myofilamente inserieren. Vergrößerung 7000 x

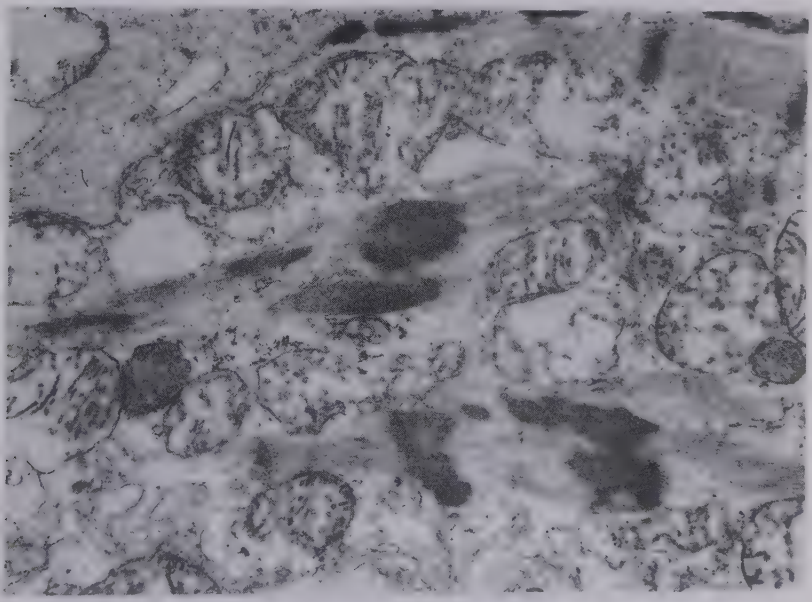

Abb. 8 "Z-disc-streaming": Verbreiterung der Z-Streifen, bis sie schließlich zu zerfließen scheinen. Daneben schwere Mitochondriolyse mit hydropischer Schwellung des Matrixraumes und Verdrängung der Cristae zur Peripherie hin. Vergrößerung 19200 x

Mit dem Myolysegrad korellieren Z-Streifenveränderungen. Zunächst bestehen Unregelmäßigkeiten im Verlauf des Z-Streifens (Abb. 5), später verbreitern sie sich immer mehr, bis sie schließlich zu zerfließen scheinen, sog. "z-disc-streaming" (Abb. 8).

Myolytische Veränderungen sind im ausgewerteten Untersuchungsmaterial in allen Fällen beobachtet worden. Allerdings ist der morphologische Ausprägungsgrad dieser Zellschädigung sehr unterschiedlich, so daß man eine Gruppe mit geringer und eine mit schwerer Myolyse trennen kann. Leichte Veränderungen sind bei 49 % der Patienten feststellbar, schwere bei 51 %.

3.2.5 Vakuoläre Degeneration

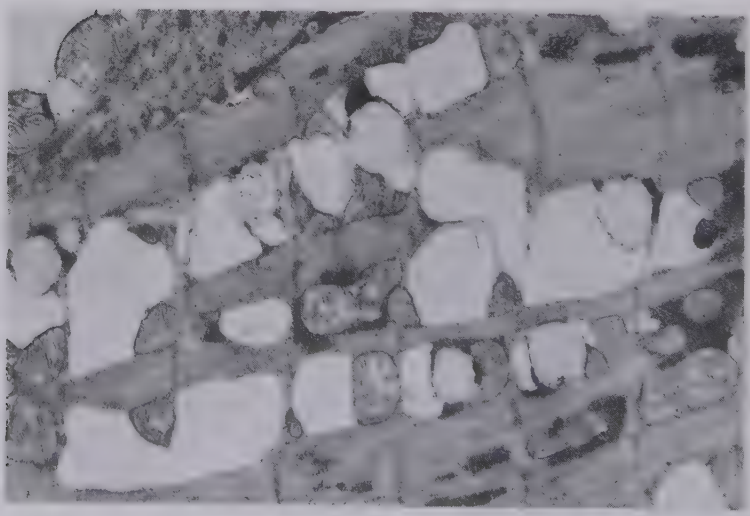

Abb. 9 Vakuoläre Degeneration mit hydropischer Schwellung des sarkoplasmatischen Retikulums und Verdrängung der benachbarten Zellorganellen: "Kämmerchen-Kettenbildung". Vergrößerung 13230 x

Die vakuoläre Degeneration der Herzmuskelfasern ist lichtmikroskopisch ein sehr häufiger Befund. Ultrastrukturell handelt es sich um die hydropische Erweiterung des sarkoplasmatischen Retikulums. Eine solche Schwellung kann sehr diskret sein und mit Bildung kleiner Vakuolen einhergehen. Mit zunehmender Schädigung vergrößern sich die sarkoplasmatischen Räume derart, daß sie die dazwischenliegenden Zellorganellen (Mitochondrien, Myofibrillen, Glykogengranula, Zellkerne) verdrängen. Am Ende des Prozesses steht eine honigwabenähnliche Strukturierung der Zelle (Abb. 9 und 10). Nimmt die Einwässerung weiter zu, dann zerreißen

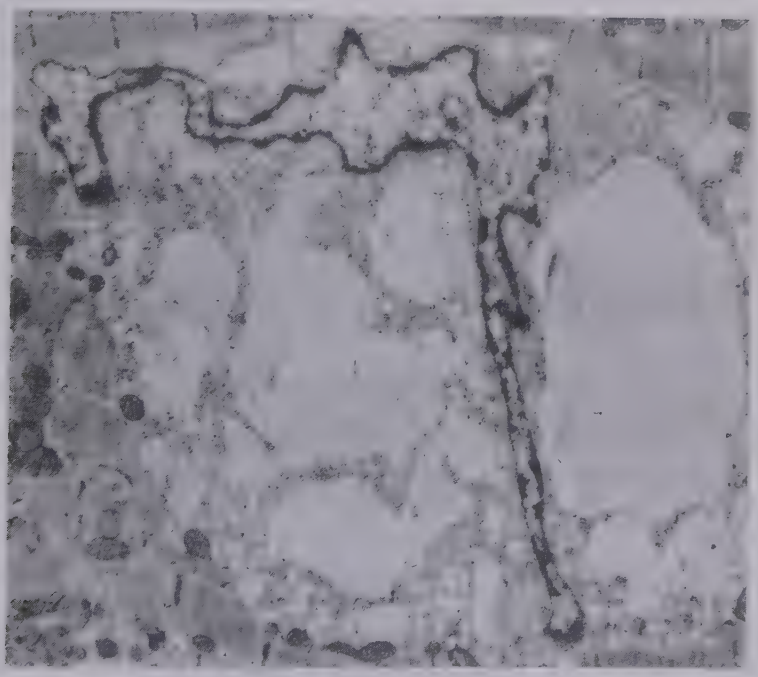

Abb. 10 Perinukleäre Vakuolisierung: Fortschreiten der hydropischen Schwellung des sarkoplasmatischen Retikulums bis zur Membranzerreißung und zur Konfluenz in großen Vakuolen. Sekundäre Kompression und Deformierung des Zellkerns. Vergrößerung 7560 x

die trennenden Mebranen, die einzelnen Kammern konfluieren zu großen Vakuolen. Auf solche Weise entstehen die lichtmikroskopisch festellbaren perinukleären Räume und Kämmerchen-Kettenbildungen.

3.2.6 Mitochondrienveränderungen

Veränderungen der Mitochondrienzahl, -größe und -form gehören im eigenen Beobachtungsgut zu den häufigsten Befunden. Die Mitochondrioses besteht in einer Vermehrung der Mitochondrien. Sie wird bei vielen Patienten beobachtet. Dabei geht die relative Konstanz der Mitochondriengröße und -form einer Zelle verloren.

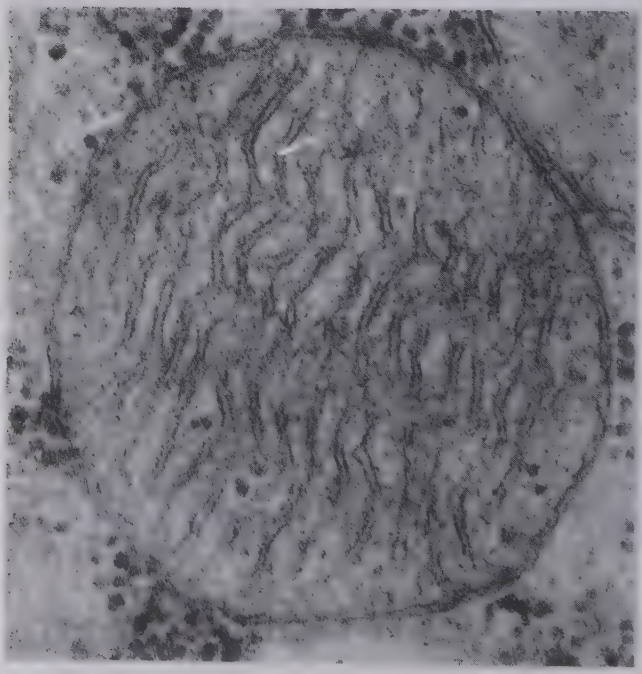

Abb. 11 "Zick-Zack-Cristae": Zick-Zack-Verlauf von lamellär geordneten Cristae in einem Mitochondrium. Vergrößerung 50600 x

Gelegentlich werden Mitochondrien mit Zick-Zack-Cristae beobachtet (Abb. 11). Eine konzentrische Anordnung der Cristae (Abb. 12) ist wesentlich seltener.

Bei der degenerativen hydropischen Schwellung der Mitochondrien kann man zwei Forman unterscheiden:

1. die Schwellung des intracristalen Raumes (Abb. 13)
2. die Schwellung des Matrixraumes (Abb. 8).

ad 1: Bei der Cristaschwellung kommt es zur Einwässerung und Aufhellung des Raumes innerhalb der Cristae bei gleichzeitiger Verdichtung des Matrixraumes. Dabei erscheinen die Mitochondrien als Ganzes eher verkleinert.

ad 2: Bei der Matrixschwellung ist der Matrixraum eingewässert und vermehrt strahlentransparent, die Cristae sind desorientiert und zur Peripherie hin verdrängt. Solche Mitochondrien sind im Vergleich zu intakten Organellen vergrößert.

In fortgeschrittenen Stadien der Zellschädigung rupturieren die Mitochondrienmembranen, die Mitochondrien lösen sich auf. Ihre Reste werden autophagisch abgebaut. Abb. 14 zeigt weitgehend zerstörte Mitochondrien in einer Autophagievakuole. Myelinfiguren (Abb. 15), die bei vielen Patienten gefunden worden sind, werden als Reste solcher Mitochondrien interpretiert.

Im bioptischen Material zweier Patienten sind Riesenmitochondrien gefunden worden, die im Semidünnschnitt lichtmikroskopisch als längsovale, runde oder pleomorphe, homogene, blaßgraublaue Strukturen sichtbar sind. Elektronenmikroskopisch zeigt Abb. 16 (Patient 40) ein Megamitochondrium mit enormem Reichtum an Cristae, die gestreckt, wellenförmig oder im Zick-Zack verlaufen. Daneben werden normal große Mitochondrien beobachtet, die an solche Megamitochondrien angelagert sind und mit ihnen in Membranfusion stehen. Bei diesem Patienten findet sich auch eine Autophagie der Riesenmitochondrien (Abb. 17). Es fällt auf,

Abb. 12 Mitochondrien mit konzentrisch verlaufenden Cristae Vergrößerung 33000 x

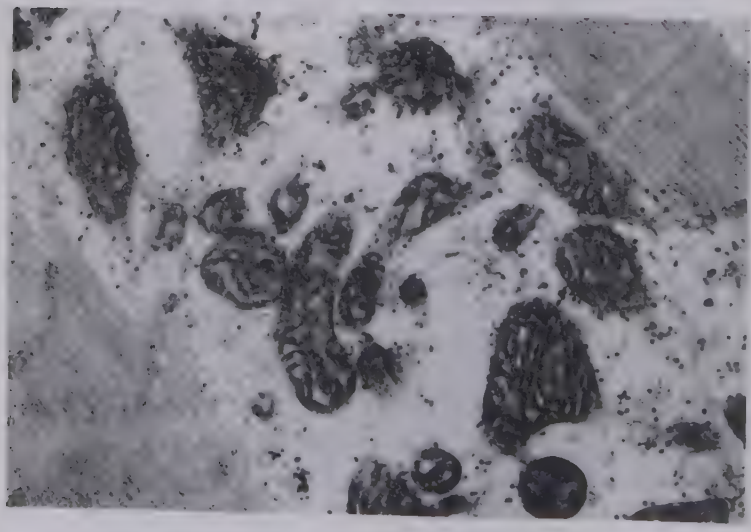

Abb. 13 "Kondensierte" Mitochondrien: hydropische Schwellung des intracristalen Raumes mit zunehmender Einwässerung und Aufhellung des Raumes innerhalb der Cristae bei gleichzeitiger Verdichtung des Matrixraumes. Vergrößerung 35000 x

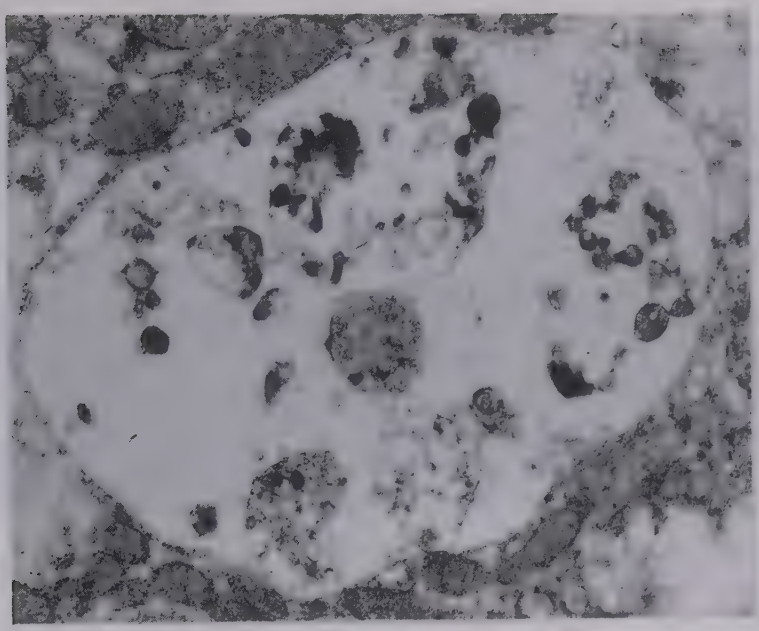

Abb. 14 Abbau von Mitochondrienresten in einer Autophagievakuole. Vergrößerung 20250 x

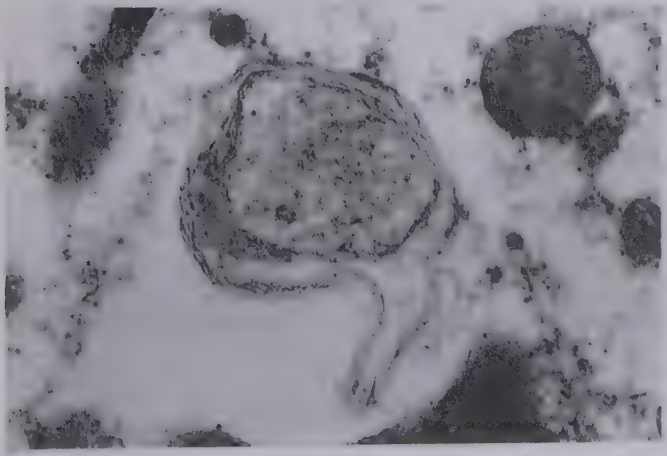

Abb. 15 Myelinfigur: vermutlich aus Membranüberresten abgebauter Mitochondrien zustandegekommener, konzentrisch angeordneter Zellschutt. Vergrößerung 35000 x

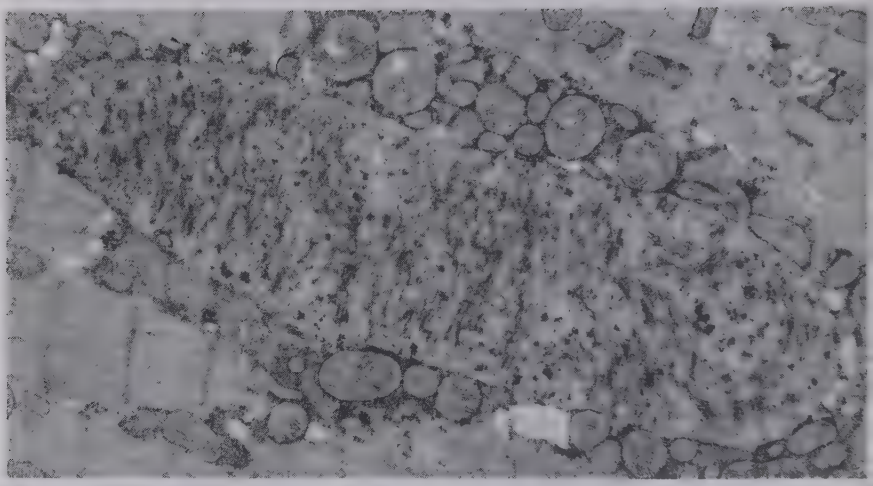

Abb. 16 Megamitochondrium: schon lichtmikroskopisch sichtbares längsovales, zigarrenähnliches Riesenmitochondrium mit wenig Matrix und enormem Reichtum an Cristae, zahlreiche osmiophile Granula. Vergrößerung 10000 x

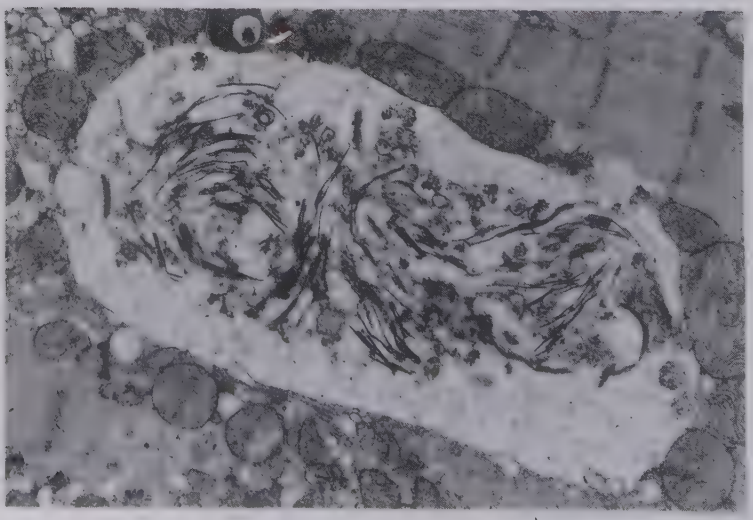

Abb. 17 Große Autophagievakuole mit degradierten Membranen, Membranüberresten und ß-Glykogengranula. Auffallende Ähnlichkeit der äußeren Form mit dem Riesenmitochondrium in Abb. 16 (gleicher Patient). Vergrößerung 12300 x

daß die Autophagievakuole in ihrer Form dem Riesenmitochondrium in Abb. 16 ähnelt und neben ß-Glykogengranula vor allem degradierte Membranen und Membranfragmente enthält.

3.2.7 Lysosomen

Lysosomen sind weitverbreitete Zytoplasmabestandteile vieler Zellarten. Nur ihr gehäuftes Auftreten innerhalb einer Zelle kann als Ausdruck eines pathologischen Prozesses, z.B. im Sinne verstärkter Abbauvorgänge, gelten.

Im vorliegenden Untersuchungsgut offenbart sich eine Vielzahl lysosomaler Strukturen. Diese Beobachtungen beruhen allerdings nur auf der morphologischen Struktur der Lysosomen, über die Qualität ihrer Enzyme und über die Enzymaktivitäten kann mit den hier angewandten Methoden eine Aussage nicht gemacht werden.

Größe und Inhalt der Lysosomen sind sehr verschieden, wobei als Inhalt sowohl Zellorganellen als auch Glykogengranula gefunden werden. Abhängig vom jeweiligen Phagozytosestadium beobachtet man Lysosomen, die ihre Verdauungsarbeit gerade erst begonnen haben, Lysosomen, deren Inhalt schon in Auflösung begriffen ist (Abb. 14) und Telolysosomen, bei denen die Verdauung so gut wie abgeschlossen ist, die nur noch unverdauliche Reste enthalten. Man bezeichnet sie als "residual bodies" oder "Restkörperchen". Lichtmikroskopisch entsprechen die Restkörperchen dem Lipofuszin. Lipofuszingranula sind mit zunehmendem Alter vor allem perinukleär im menschlichen Herzmuskel ein physiologischer Befund (Alterspigment).

Bei einigen Patienten sind die Lipofuszinschollen über das "physiologische" Maß hinaus in großen Feldern angehäuft und nicht nur perinukleär, sondern über den ganzen Zellleib verteilt zu finden. In einer Beobachtung (Patient 18) sind solche unverdaulichen Fragmente intrazellulär in ausgedehnten Zellschutthaufen deponiert (Abb. 18).

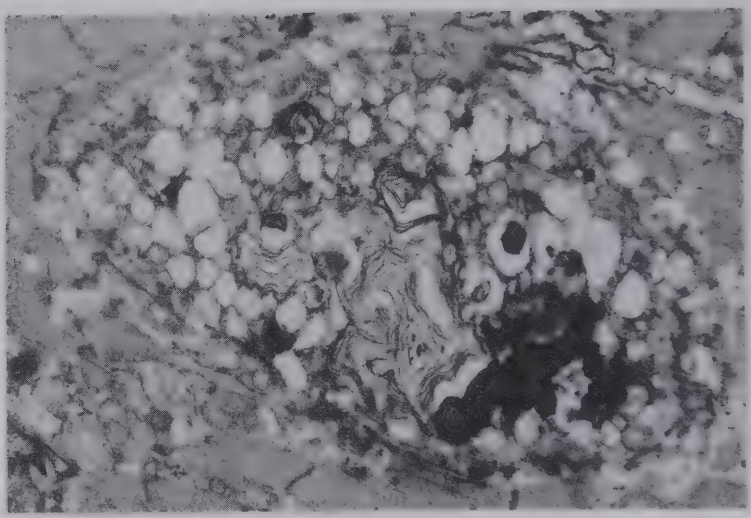

Abb. 18 "Zellschutthaufen": intrazelluläre Ablagerungen von unverdaulichen Zellabbauprodukten, teilweise in Form von Myelinfiguren, teilweise als schwarze Schollen. In der Nachbarschaft hydropisch erweitertes sarkoplasmatisches Retikulum und auseinandergedrängte Myofibrillen. Vergrößerung 10000 x

3.2.8 Glykogen

Bei der ultrastrukturellen Begutachtung vieler Biopsiepräparate ist eine Zunahme des intrazellulären Glykogengehaltes festzustellen. Entweder liegt es frei im Zytoplasma, jedoch mit deutlicher perimitochondrialer Betonung, oder man findet es in großen vakuolären Strukturen deponiert vor (Abb. 19). Meist handelt es sich um β-Glykogengranula. Die größeren rosettenförmigen α-Glykogengranula kommen im eigenen Untersuchungsgut nicht vor.

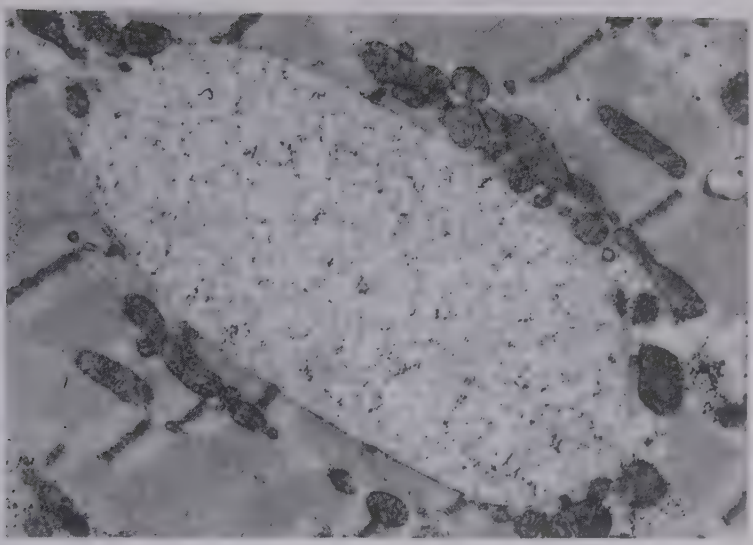

Abb. 19 Konzentrierung von intrazellulären ß-Glykogengranula in einer großen vakuolären Struktur. Vergrößerung 16000 x

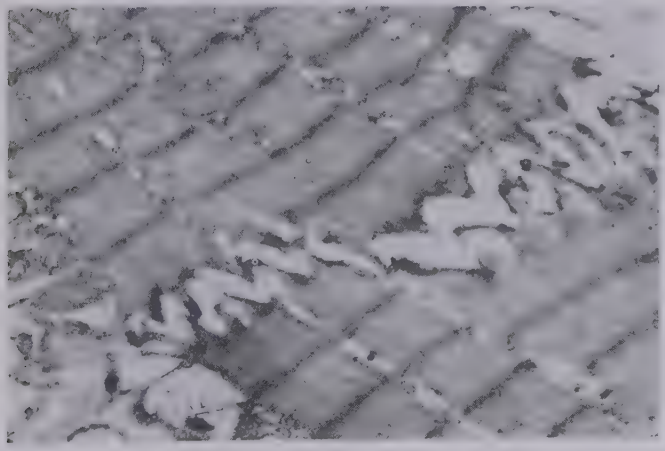

Abb. 20 Beginnende Glanzstreifendehiszenz: Kontaktverlust zweier benachbarter Myokardzellen durch Zerreißung der herzspezifischen Zellhafte. Vergrößerung 9800 x

3.2.9 Glanzstreifendehiszenzen

Als weitere Veränderung des Herzmuskelgewebes tritt in vier Fällen eine Glanzstreifendehiszenz auf, d.h. diese herztypischen Zellhaften reißen auseinander (Abb. 20).

3.2.10 Auftreten von rauhem endoplasmatischem Retikulum und Vermehrung des Golgidictyosoms

Normalerweise ist rauhes endoplasmatisches Retikulum im Myokard selten zu sehen. Bei seiner Vermehrung (Abb. 21) tritt es bevorzugt perinukleär auf. Hier findet man bei manchen Patienten auch eine verstärkte Entfaltung des Golgiapparates (Abb. 22). Die Zunahme von rauhem endoplasmatischem Retikulum und Golgidictyosom im hypertrophierten Herzen ist der morphologische Ausdruck einer verstärkten Synthese zelleigener Strukturen.

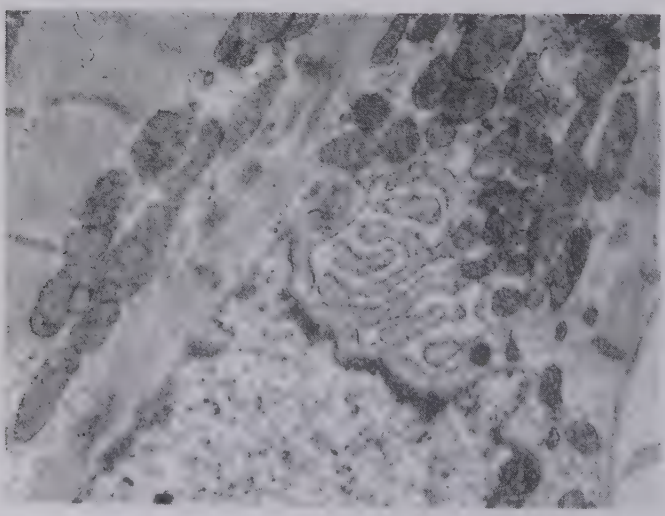

Abb. 21 Hypertrophiebedingte, perinukleäre Zunahme des rauhen endoplasmatischen Retikulums zur vermehrten Synthese von Herzmuskelfasersubstanz. Vergrößerung 15200 x

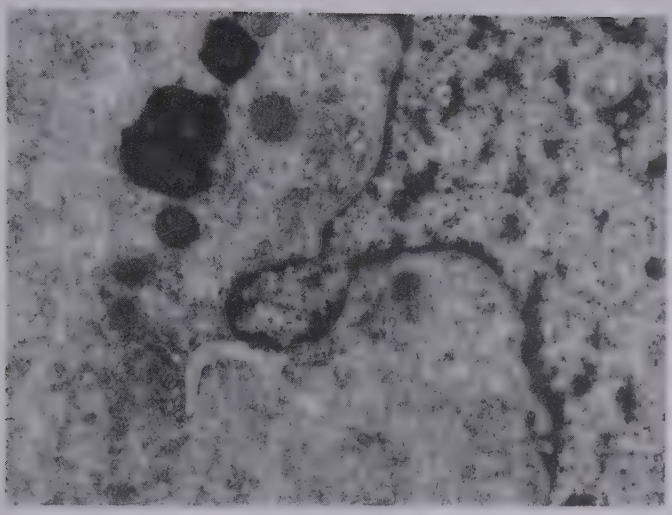

Abb. 22 Hypertrophiebedingte Entfaltung des Golgiapparates.Vergrößerung 14700 x

3.2.11 Veränderungen des Zellkerns

Elektronenmikroskopisch entdeckt man in manchen Herzmuskelzellen spiegelbildähnlich zueinander angeordnete Kerne (Abb. 23). Bei einem Patienten (Patient 29) fallen nukleäre Einschlußkörperchen auf (Abb. 24). Dabei handelt es sich offensichtlich um Fetttropfen, die teilweise von einer Doppelmembran umgeben sind.

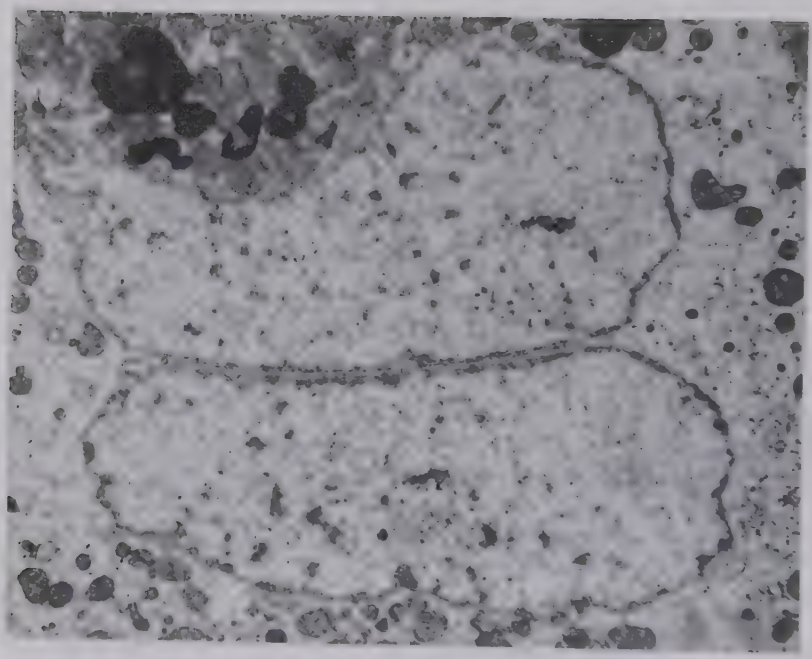

Abb. 23 Spiegelbildliche Anordnung zweier Zellkerne in einer hypertrophierten Myokardzelle.Vergrößerung 9000 x

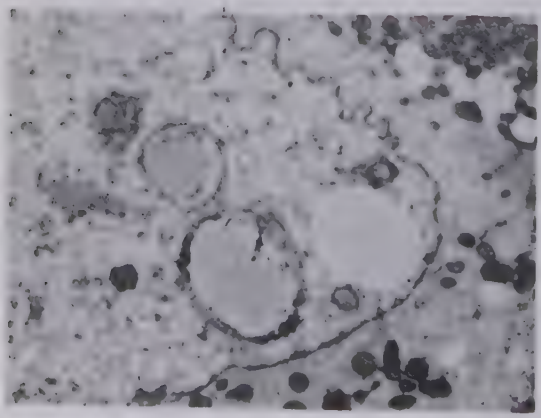

Abb. 24 Drei intranukleäre, Fett enthaltende Zytoplasmaeinschlüsse, zwei von einer Doppelmembran umgeben. Vergrößerung 7000 x

3.3 Semiquantitative Auswertung

Die wichtigsten morphologischen Veränderungen des Herzmuskels der untersuchten Patienten habe ich in Anlehnung an Kuhn et al. (1975), semiquantitativ auszuwerten versucht. Sie sind in Tabelle 1 zusammengestellt und basieren auf dem in 1.2 dargestellten Bewertungsschema. Die Gesamtpunktzahl in der letzten Spalte gibt Aufschluß über die Ausprägung der morphologischen Myokardschädigung und wird in Tabelle 3 dem klinischen Schweregrad der Erkrankung gegenübergestellt.

3.4 Diagnosezuordnung

Aus der Gesamtschau des klinischen Krankheitsbildes und des morphologischen Biopsiebefundes habe ich das Beobachtungsgut diagnostisch folgendermaßen geordnet (klassifiziert): Bei 15 Patienten handelt es sich um eine sekundäre Kardiomyopathie unterschiedlicher Genese (sekundäre CCM: Patient 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 41). Bei weiteren 14 Patienten wurde eine kongestive Kardiomyopathie festgestellt, ohne daß Anamnese, klinische Diagnostik oder Histologie einen Hinweis auf die Ätiologie gegeben hätten (primäre CCM: Patient 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40). In 8 Fällen wurde die Diagnose "idiopathische, hypertrophische Kardiomyopathie" gestellt, wobei in 5 Fällen eine Erhöhung des Ausstromwiderstandes nicht nachweisbar war (HNCM: Patient 24, 25, 26).Bei 4 Biopsierten konnte aufgrund der kardiologischen Diagnostik und des weiteren Krankheitsverlaufes eine Kardiomyopathie ausgeschlossen werden (Patient 1, 2, 3, 4). Zwei dieser Patienten wiesen im Koronarangiogramm schwere Stenosierungen auf. Einmal konnte eine Aortenstenose festgestellt werden. Der vierte Patient bot klinisch nur Herzrhythmusstörungen und histologisch kaum degenerative Veränderungen (Tabelle 2).

Tab. 1 Semiquantitative Befundbewertung

Patient	Fibrose	Hyper-trophie	Mitoch. Veränd.	Allg.deg. Veränd.	Myolyt. Veränd.	Myofib. Desor.	Gesamt-punkte
1	0	1	1	2	2	0	6
2	3	0	1	2	2	1	9
3	2	0	0	2	1	0	5
4	1	1	0	1	1	0	4
5	2	2	1	2	2	1	10
6	3	0	0	1	1	1	6
7	1	2	0	1	1	0	5
8	1	1	1	2	2	1	8
9	2	1	0	1	1	0	5
10	1	0	1	2	1	0	5
11	2	2	1	2	2	1	10
12	1	2	0	2	1	1	7
13	3	0	0	1	1	2	7
14	2	2	1	2	2	1	10
15	2	0	1	1	2	1	7
16	3	1	0	2	1	1	8
17	1	0	1	2	2	1	7
18	2	2	1	2	2	1	10
19	3	2	1	2	2	1	11
20	2	2	0	1	1	0	6
21	1	1	1	2	2	1	8
22	2	2	0	2	1	1	8
23	2	2	1	1	1	0	7
24	2	0	1	1	1	1	6
25	1	1	1	2	2	1	8
26	1	1	0	1	1	0	4
27	1	2	0	2	1	1	7
28	1	0	0	2	1	1	5
29	1	1	1	1	2	1	7
30	2	0	1	2	2	1	8
31	2	2	1	2	2	1	10
32	2	2	2	2	2	1	11
33	1	0	0	2	1	1	5
34	1	0	1	2	2	1	7
35	4	1	1	2	2	1	11
36	2	0	0	2	1	1	6
37	1	1	1	2	2	1	8
38	2	0	1	2	2	1	8
39	2	2	0	2	1	1	8
40	1	2	1	2	1	0	7
41	2	0	1	1	1	1	6

Tab. 2 Differentialdiagnostische Zuordnung

Krankheitsbild: leicht = 1 Punkt
mittelschwer = 2 Punkte
schwer = 3 Punkte
+ = familiäre Belastung

	Patient	Ges.pkt.zahl (Tabelle 1)	Krankheitsbild
a) Ausschlußdiagnostik			
aa) Koronarsklerose	1	7	3
	2	9	2
ab) Klappenfehler	3	6	2
ac) Rhythmusstörung	4	4	1
b) sekundäre CCM			
ba) Infektionen	5	10	2
	6	6	2
	41	6	1
bb) Alkohol	7	5	3
	8	8	3
	9	5	3
	10	5	2
	11	10	3
	12	7	2
	13	7	2
	14	10	3
	15	7	2
bc) Medikamente	16	8	2
bd) Endokrin	17	7	3
be) Peripartal	18	10	2
c) primäre Kardiomyopathie			
ca) HNCM	19	11	2
	20	6	1
	21	8	2
	22	8	1
	23	7	3
cb) HOCM	24	6	2
	25	8	1
	26	4	1
cc) CCM	27	7	3
	28	5	3
	29	7	3
	30	8	1
	31	10	3
	32	11	3
	33	5	2
	34+	7	2
	35+	11	3
	36+	6	2
	37	8	3
	38	8	2
	39	8	2
	40	7	2

Als Ursachen der sekundären Kardiomyopathien kommen im eigenen Patientengut fünf Schädigungseinflüsse in Frage:

1. Eine Myokarditis konnte in drei Fällen aufgrund der Krankheitsgeschichte und des klinischen Befundes ätiologisch wahrscheinlich gemacht werden (Patient 5, 6, 41).

2. Bei 9 Patienten wurde anamnestisch ein chronischer Alkoholabusus festgestellt (Patient 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15). Meist wurde bei ihnen auch ein Leberparenchymschaden gefunden.

3. Eine Patientin (16) war über viele Jahre mit trizyklischen Antidepressiva und Neuroleptika behandelt worden, deren kardiomyopathische Wirkung gegenwärtig als bewiesen gelten kann (Kuschinsky und Lüllmann 1976).

4. Bei einem Untersuchten (17) wurden szintigraphisch multiple dekompensierte autonome Adenome der Glandula thyreoidea nachgewiesen, wobei die daraus resultierende hyperthyreote Stoffwechsellage von Fowler (1973) als Ursache einer toxischen Kardiomyopathie angesehen wird.

5. Eine Patientin (18) soll während der Geburt ihres zweiten Kindes einen Herzinfarkt durchgemacht haben. Sie bot familienanamnestisch aber starke Hinweise auf eine genetische Disposition zur primären Kardiomyopathie.

Nach der Zuordnung der Patienten zu den verschiedenen Gruppen von Kardiomyopathien habe ich den jeweiligen Durchschnitt der histologischen Gesamtpunktzahlen (Tabellen 1 und 2) mit dem durchschnittlichen Schweregrad des klinischen Krankheitsbildes (Tabelle 2) korreliert (Tabelle 3). Es zeigt sich, daß der morphologische Schweregrad der Veränderungen sowohl bei der hypertrophischen CM als auch bei der primären und sekundären CCM Unterschiede nicht erkennen läßt.

Tab. 3 Relation zwischen histologischem und klinischem Schweregrad der primären und sekundären Kardiomyopathien

	Anzahl d. Patienten	Durchschnitt der histol. Ges.pkt.zahl	Durchschnitt d. klin. Krankheitsbildes
hypertrophische CM	8	7,3	1,6
primäre CCM	14	7,7	2,4
sekundäre CCM	15	7,4	2,3

Im Gegensatz dazu ergeben sich aus klinischer Sicht erhebliche Diskrepanzen. Während bei der primären und sekundären CCM eher eine mittelschwere bis schwere Symptomatik vorherrscht, gehört zur hypertrophischen CM oft nur ein leichtes Beschwerdebild und ein geringer klinischer Befund.

Die Beziehung der in Tabelle 1 dargestellten histologischen Einzelbefunde zu den drei Kardiomyopathieformen stellt Tabelle 4 dar.

Tab. 4 Durchschnittspunktzahl der histologischen Einzelbefunde aus Tab. 1, bezogen auf die Krankheitsgruppen aus Tab. 2

	hypertroph. CM	primäre CCM	sekundäre CCM
Hypertrophie	1,4	0,9	1,0
Fibrose	1,7	1,6	1,8
mitochondrische Veränderungen	0,6	0,7	0,6
myodegenerative Veränderungen	1,3	1,6	1,5
allg. degen. Veränderungen	1,5	1,9	1,6
myofibrilläre Desorientierung	0,6	0,9	0,9

Es ist ersichtlich, daß Fibrose und degenerative Mitochondrienveränderungen bei der hypertrophischen CM, bei der primären CCM und bei der sekundären CCM etwa gleich ausge-

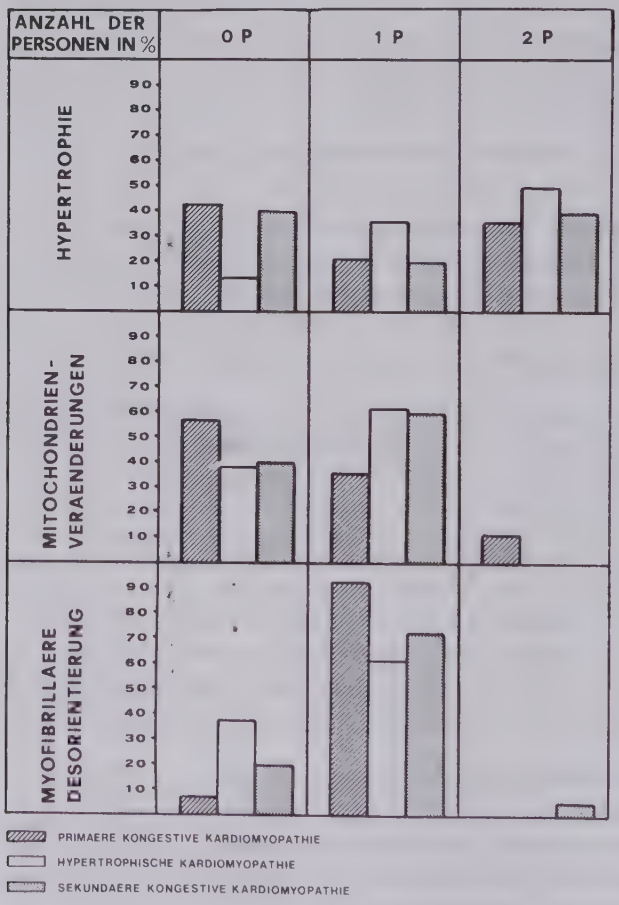

Abb. 25 a)

Abb. 25 a) und b) Übersicht über das prozentuale Auftreten der sechs semiquantitativ ausgewerteten feinstrukturellen Veränderungen, geordnet nach Schweregrad und Krankheitsgruppe

prägt sind. Dagegen bietet die hypertrophische CM morphologisch eindeutig die stärkste hypertrophische Myokardreaktion. Die allgemein-degenerativen Zellveränderungen und

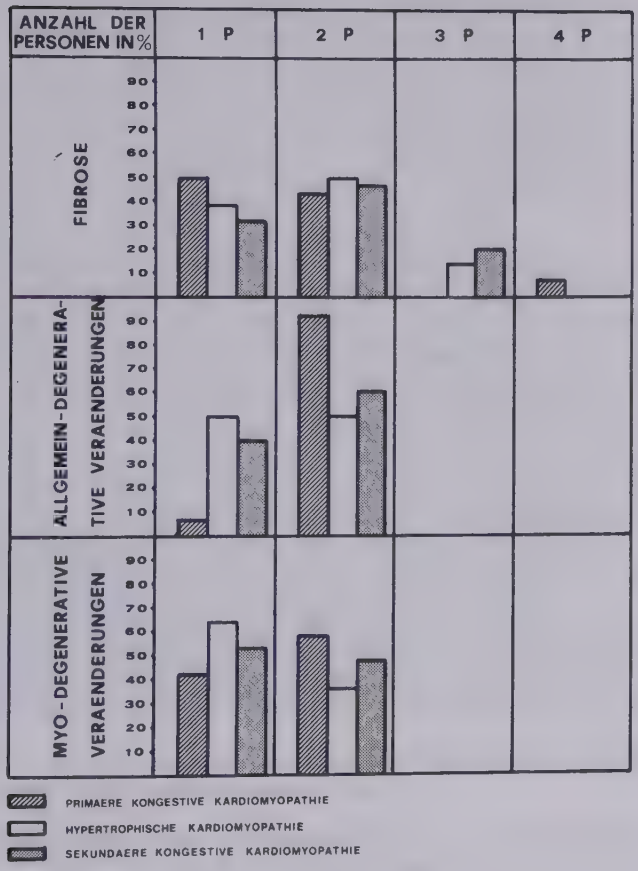

Abb. 25 b)

die myolytischen Veränderungen sind erwartungsgemäß bei den kongestiven Kardiomyopathien ausgeprägter als bei den hypertrophischen Formen. Überraschend ergibt sich für die myofibrilläre Desorientierung, daß die myofibrilläre Unordnung bei der primären und sekundären CCM am größten ist, während sich die hypertrophische CM im eigenen Untersuchungsgut durch den geordnetsten Myofibrillenverlauf aller drei Kardiomyopathietypen auszeichnet.

Abb. 25 a) und b) gibt die prozentuale Häufigkeit der sechs semiquantitativ ausgewerteten morphologischen Einzelbefunde des untersuchten Biopsiematerials - geordnet nach Schweregrad und Krankheitsgruppe - wieder.

3.5 Einzelbeobachtung einer Amyloidose des Herzens

Abschließend soll eine seltene Beobachtung einer sekundären Kardiomyopathie beschrieben werden, die in der statistischen semiquantitativen Auswertung keine Berücksichtigung mehr finden konnte.

Es handelt sich um eine 59-jährige Patientin, die sich nach einer akuten Bronchitis nicht mehr recht erholte und wegen zunehmender Dyspnoe stationär aufgenommen werden mußte. Anhand einer Magen- und Rektumbiopsie wurde histologisch die Diagnose einer vaskulären Amyloidose gestellt. Einige Monate später fielen echokardiographisch das Ventrikelseptum und die Hinterwand des linken Ventrikels durch eine Wanddicke von bis zu 4 cm auf, während das Lumen des linken Ventrikels auf einen Durchmesser von 1 - 1,5 cm reduziert war.

Die Endomyokardbiopsie aus dem rechten Ventrikel zeigte lichtmikroskopisch im Semidünnschnitt Myokardfasern, die durch homogen-blaßblau erscheinendes Material stark auseinandergedrängt werden. Ultrastrukturell entpuppten sich die homogenen, streng extrazellulär gelegenen Massen im Herzmuskelinterstitium (Abb. 26) wie auch in der Wand der

Abb. 26 Verdrängung zweier benachbarter Myokardzellen (oberer und unterer Bildrand) durch interstitiell abgelagertes Amyloid. Vergrößerung 12300 x

Blutgefäße (Abb. 27) als 7,5 bis 10 nm breite Amyloidfibrillen mit dem typischen unregelmäßigen Verteilungsmuster in verschiedenen Ebenen des Raumes (Abb. 28). Die Herzmuskelzellen selbst erschienen verschmälert und zeigten unterschiedlich schwere degenerative Veränderungen.

Abb. 27 Vaskulärer Amyloidbefall. Amyloidablagerungen in einer Gefäßwand mit deutlicher Kompression der Endothelzellschicht und des Gefäßinhaltes, hier ein Erythrozyt. Vergrößerung 13200 x

So konnte die klinische Verdachtsdiagnose des kardialen Amyloidbefalles durch licht- und elektronenmikroskopische Auswertung einer Endomyokardbiopsie verifiziert und untermauert werden.

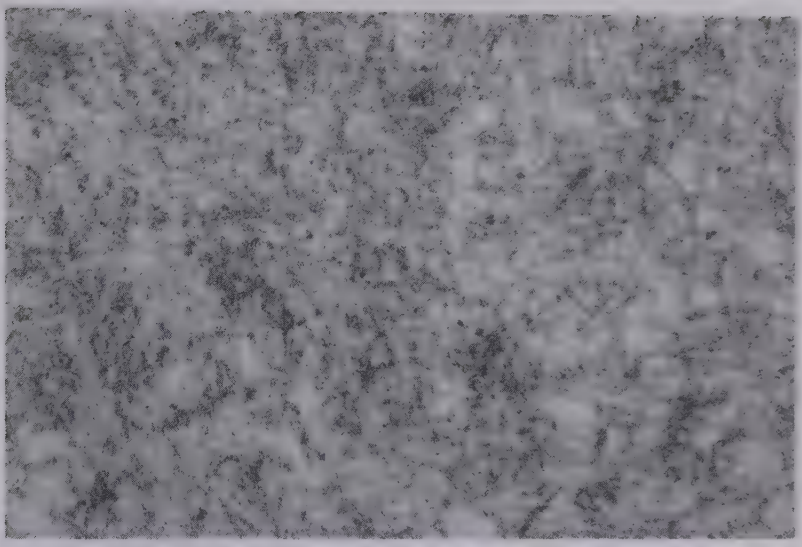

Abb. 28 Amyloidfibrillen mit dem typischen unregelmäßigen Verteilungsmuster in verschiedenen Ebenen des Raumes. Vergrößerung 92700 x

4 Diskussion

4.1 Definition der Kardiomyopathie

Außer den vaskulär und valvulär sowie durch essentielle Hypertonie und Myokarditis bedingten Herzmuskelveränderungen kommen immer wieder Herzmuskelerkrankungen vor, die sich auf keine der angeführten Ursachen zurückführen lassen. Sie ließen Kliniker und Pathologen zu Verlegenheitsdiagnosen wie "Herzversagen" greifen. Diese Erkrankungen sind im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte als primäre und sekundäre Kardiomyopathien in das Blickfeld des medizinischen Interesses getreten. Neue diagnostische Verfahrenstechniken (Koronarangiographie, Ventrikulographie, Endomyokardbiopsie) und ein verfeinertes pathologisches Instrumentarium (Elektronenmikroskopie, verbesserte Färbetechnik, mikroanalytische Verfahren) haben die Voraussetzungen geschaffen, die Hintergründe dieser Gruppe von Herzmuskelerkrankungen aufzuhellen. Nach Kochsiek (1975) entsprechen unsere augenblicklichen pathogenetischen Kenntnisse auf diesem Gebiet etwa dem Wissensstand über die Infektionskrankheiten vor gut 100 Jahren. Deshalb gibt es gegenwärtig keinen Sektor der klinischen Kardiologie, auf dem die nosologische Zuordnung noch solche Schwierigkeiten bereitet.

Die Definition der Kardiomyopathien ist bis heute uneinheitlich. Fowler (1971) faßt unter diesem Begriff alle Herzmuskelerkrankungen zusammen, die nicht vaskulär bedingt sind, und schließt damit auch Myokarderkrankungen bekannter Ätiologie ein. Kochsiek (1975) bezeichnet als Kardiomyopathien alle Funktionsstörungen des Herzmuskels, die nicht auf eine mechanische Belastung oder auf eine koronare Durchblutungsstörung zurückzuführen sind. Goodwin (1970) dagegen definiert die Kardiomyopathien als "akute oder chronische Myokarderkrankung unbekannter oder ungewöhnlicher Ursache, häufig mit einer Endokard- und gelegentlich mit einer Perikardbeteiligung einhergehend".

Grosse-Brockhoff (1971) versteht unter Myokardiopathien "Erkrankungen des Herzmuskels (nicht selten auch gleichzeitig des Endo- und Perikards), bei denen koronare, hypertensive, pulmonale, valvuläre, oder angeborene Fehlbildungen als Ursache der Myokardveränderungen auszuschließen sind".

Auf den ersten Blick scheinen sich diese Definitionen zu ähneln. Alle Verfasser schließen die vaskulär bedingten Myokarderkrankungen aus. Im Detail, bezogen auf einzelne Erkrankungen, ergeben sich zwischen diesen Definitionen jedoch erhebliche Diskrepanzen, wobei die eine Definition eine bestimmte Erkrankung noch der Gruppe der Kardiomyopathien zurechnet, die andere sie bereits per definitionem ausschließt. Mit zunehmender Klärung der pathogenetischen Mechanismen dieser Krankheitsgruppe sollte in Zukunft diese Grauzone der nicht klassifizierbaren Myokarderkrankungen zugunsten einer präzisen und einheitlichen Terminologie verschwinden.

4.2 Klassifikation der Kardiomyopathien

Entsprechend den zahlreichen unterschiedlichen Definitionen ist auch eine Vielzahl von Klassifikationen versucht worden. Dabei kann eine solche Einteilung unter ganz verschiedenen Gesichtspunkten vollzogen werden. Im Folgenden sind nur diejenigen herausgegriffen, die mir besonders zweckmäßig erscheinen.

Fowler (1973) bevorzugt als Klassifikationsraster die Ätiologie der Kardiomyopathien. Dabei trennt er die Kardiomyopathien in zwei Hauptgruppen:

a) die primären oder idiopathischen Kardiomyopathien: hierunter versteht man allgemein alle Herzmuskelerkrankungen, deren Genese unbekannt ist;

b) die sekundären Kardiomyopathien:
die Ätiologie dieser Myokarderkrankungen ist bekannt und steht meist im Zusammenhang mit einer systemischen Grunderkrankung.

Eine Klassifizierung unter hämodynamischen Gesichtspunkten bieten Oakley und Goodwin (1972) an (Tabelle 5), wobei die sekundären Kardiomyopathien in die Gruppe der systolischen Pumpfehler fallen.

Tab. 5 Hämodynamische Klassifizierung der Kardiomyopathien nach Oakley

A. Systolischer Pumpfehler Congestive Cardio-Myopathy	COCM
B. Diastolischer Compliance-Fehler Hypertrophic Obstructive Cardio-Myopathy	HOCM
C. Restriktive oder obliterative Kardiomyopathie Restrictive Obliterative Cardio-Myopathy	ROCM

Ursprünglich charakterisierte Goodwin (1970, 1974) vier hämodynamische Typen der Kardiomyopathien (Abb. 29):

a) hypertrophische Form mit und ohne Obstruktion:
massive Hypertrophie mit minimalem Ventrikelhohlraum, was bei Obstruktion zu einer starken Erhöhung des systolischen Ausflußgradienten führt;

b) kongestive, dilatative Form:
riesige Ventrikelhöhle, deren Ausdehnung in keinem Verhältnis zum Grund der Hypertrophie steht. Die Schädigung der kontraktilen Fraktion zieht eine verschlechterte Pumpfunktion nach sich.

c) konstriktive (restriktive) Form:
kleines Ventrikelvolumen bei nur geringer Hyper-

trophie. Ursache: diastolische Füllungsschwierigkeit durch erhöhte Rigidität oder Infiltration des Myokards, häufig unter Mitbeteiligung des Endokards (Amyloidose).

d) obliterative Form:
Verlegung der Ventrikelhöhle von der Spitze zur Basis hin (Endomyokardfibrose) mit Regurgitation der AV-Klappen.

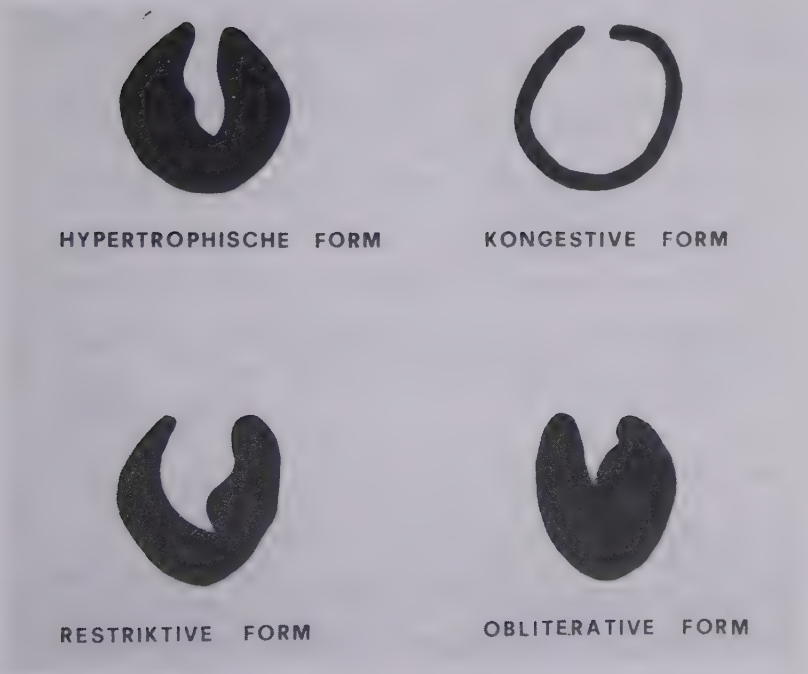

Abb. 29 Die vier hämodynamischen Typen der Kardiomyopathien nach Goodwin (1970)

In ihrem Schema wurden die restriktive und die obliterative Form von Goodwin und Oakley zur Gruppe der restriktiven obliterativen Kardiomyopathien zusammengefaßt, da hämodynamisch in der Regel bei beiden Typen eine abrupte Hemmung der diastolischen Dehnbarkeit bei normalem bis verkleinertem Ventrikelvolumen festgestellt wurde.

Ich habe das Krankengut nach der von Kochsiek (1976) vorgeschlagenen Einteilung (Tabelle 6) aufgeschlüsselt, die sowohl ätiologischewie auch hämodynamische Aspekte berücksichtigt (Tabelle 2).

Tab. 6 Klassifizierung der Kardiomyopathien nach Ätiologie und Hämodynamik nach Kochsiek

I. Primäre Kardiomyopathie		
A. Hypertrophische Kardiomyopathie a) ohne Obstruktion b) mit Obstruktion		HOCM
B. Familiäre Kardiomegalie		COCM
C. Endokardfibroelastose, primäre Form		COCM
D. Primäre Kardiomyopathien unbekannter Ursache		COCM
E. Endomyokardfibrosen ohne oder mit Eosinophilie		ROCM
II. Sekundäre Kardiomyopathien		
A. Infektionen		kongestiv
B. Kollagenosen		
C. Toxische Ursachen einschl. Medikamenten und Alkohol		
D. Endokrine Erkrankungen		
E. Stoffwechselerkrankungen		
F. Neuromuskuläre Erkrankungen		
G. Peri- oder postpartale Kardiomyopathien		
H. Postvakzination oder Serumkrankheit		
I. Infiltrative Erkrankungen	COCM oder	kong. oder obliterativ
J. Amyloidose	ROCM oder	

Ein weiteres auf ätiologischer Basis stehendes Einteilungsschema stellt Brandt (1976) vor. Er trennt Kardiomyopathien entzündlicher Genese, tumorösen Ursprungs und Herzmißbildungen von stoffwechselbedingten Herzmuskelerkrankungen und unterteilt die letztere Gruppe in vier Formen:

a) transportative Myokardose (verursacht durch direkte Einwirkung von Toxinen oder Polypeptiden, die auf dem Blutweg zum Herzen gelangen und dort Membranschädigungen bewirken. Hier ist vor allem der rechte Ventrikel betroffen)

b) athrozytotische Myokardose (hier wird als Ursache eine allgemeine Speicherkrankheit mit begleitender Herzbeteiligung angegeben)

c) Myokardie (Herzmuskelerkrankung infolge Dyshormonosen und Vitaminmangelkrankheit)

d) idiopathische Kardiomyopathien.

4.3 Interpretation der eigenen morphologischen Befunde

Im Folgenden soll eine Deutung der erhobenen Befunde hinsichtlich ihrer differentialdiagnostischen Aussagekraft versucht werden.

4.3.1 Fibrose

Unter Fibrose versteht man allgemein eine Vermehrung der kollagenen Fasern pro Gewebseinheit (Eder und Gedigk 1977). Sie ist in der Regel die Folge chronischer Prozesse wie z.B. chronisch proliferative, granulierende oder granulomatöse Entzündung, chronische Hypoxydose oder chronisches Ödem. Immer ist sie als Reaktion des Organismus auf eine Gewebsschädigung zu werten, bei der eine "Restitutio ad integrum" auf Grund des Schweregrades der Schädigung nicht mehr möglich ist. Anderson, Sutton und Lie (1979) versuchten, die Fibrosen des Herzmuskel an Hand von Endomyokardbiopsien nach morphologischen Gesichtspunkten zu unterteil-

len. Sie beschreiben vier Typen der Fibrose:

a) Narben (fokale Bindegewebsvermehrungen auf Grund lokal einwirkender Noxen; das übrige Organgewebe ist häufig vollkommen gesund)

b) interstitielle Fibrose (feine Bindegewebsstreifen durchziehen das Organ, das gesunde Gewebe wird umschlossen und auseinandergedrängt)

c) perivaskuläre Fibrose (vermehrte Fibrosierung der Adventitia der peripheren Gefäße)

d) plexiforme Fibrose (sie ist charakterisiert durch Desorientierung und Unordnung der Kollagenbündel, die kreuz und quer zueinander verlaufen; diese Form der Fibrose soll speziell bei der hypertrophischen obstruktiven Kardiomyopathie gefunden werden).

Bei allen 41 Patienten ist eine interstitielle Fibrose unterschiedlicher Ausprägung vorhanden. Sie ist in 8 Fällen perivaskulär betont, nur einmal kann, im Rahmen einer sekundären Kardiomyopathie, eine plexiforme Fibrose bei gleichzeitiger schwerer myofibrillärer Desorientierung beobachtet werden. Der durchschnittliche Fibrosierungsgrad läßt bei der primär kongestiven, bei der hypertrophischen und bei der sekundären Form der Kardiomyopathie wesentliche quantitative Unterschiede nicht erkennen (Tabelle 4). Zusammenfassend stellt die Fibrose den Endzustand eines pathologischen Prozesses dar, dessen Genese bislang nur bei den sekundären Kardiomyopathien geklärt ist.

4.3.2 Hypertrophische Veränderungen

Das Herz besitzt die Möglichkeit, sich an einen Leistungsausfall oder an Mehrbelastungen von außen anzupassen. Für Adaptationsvorgänge stehen den Organen, je nach ihren Regenerationsmöglichkeiten, ganz allgemein zwei Wege zur Verfügung:

a) die Hyperplasie, bei der der Kompensationsmechanismus auf einer Zunahme der Zellzahl beruht;

b) die Hypertrophie, bei der das Organ, da Mitosen und Zellteilungen nicht oder nur begrenzt möglich sind, versucht, durch das Wachstum der vorhandenen Zellen der geforderten Mehrbelastung zu begegnen;

c) Kombination von a und b.

Alle drei Kompensationsmöglichkeiten treten im untersuchten Biopsiematerial auf.

ad a) An sich ist das Herzmuskelgewebe nicht mehr regenerationsfähig, was bedeutet, daß einmal zugrundegegangene Zellen nicht durch Teilung von ungeschädigten Zellen ersetzt werden können. Als rudimentäre Überreste einer solchen Anpassungsform können jedoch die in den Biopsien zweier Patienten beobachteten, spiegelbildähnlich angeordneten Kerne beurteilt werden. Cain (1962) führt diesen Befund auf amitoseartige Kerndurchschnürungen zurück, die er als typisch für alterierte, aber nicht tödlich getroffene Muskelfasern beschreibt. Dabei läßt er offen, ob es sich um einen Kompensationsmechanismus in stoffwechselphysiologischer Hinsicht handelt, also um eine Art Schutzmaßnahme, die eine Vermehrung der Austauschflächen zwischen Kern und Cytoplasma repräsentiert, oder ob dies als Regenerationsanlauf der Herzmuskelzelle zur endomitotischen Vermehrung des Chromosomenmaterials zwecks Zellwachstums zu bewerten ist. Ein echter hyperplastischer Prozeß mit zahlenmäßiger Zunahme einiger Organellentypen läuft intrazellulär während der Hypertrophie der Herzmuskelzelle ab und wird in diesem Zusammenhang erörtert werden.

ad b) Der übliche Kompensationsmechanismus des Herzgewebes, untergegangenes Zellmaterial zu ersetzen, ist die Vergrößerung der noch vorhandenen Zellen. Erwartungsgemäß ist die stärkste hypertrophische Kompensationsreaktion im vorliegenden Untersuchungsgut bei der hypertrophischen

Kardiomyopathie mit und ohne Obstruktion zu sehen. Bei 8 Patienten mit dieser Diagnose wird eine durchschnittliche Myokardfaserbreite von 25,3 /um gemessen. Dagegen beträgt der mittlere Faserdurchmesser bei der sekundären kongestiven Kardiomyopathie 24,4 /um und bei der primären kongestiven Kardiomyopathie nur 23,5 /um.

Diesem lichtmikroskopischen Befund liegt auf ultrastruktureller Ebene die Hyperplasie einer Vielzahl von Zellorganellen zugrunde. Um mit der zunehmenden Herzbelastung Schritt halten zu können, muß sich innerhalb der Myokardfaser die Myofibrillenmasse vermehren. Da der Durchmesser der Myofibrillen auch im hypertrophierten Muskel demjenigen des normalen Myokards entspricht, geht der Massenzuwachs allein auf eine Vermehrung der Myofibrillenzahl mit Anbau neuer Sarkomere zurück. Eine Mitochondriosis, die bei fast allen Patienten beobachtet werden kann, trägt dem erhöhten ATP-Verbrauch der Zelle Rechnung. Die Ribosomenvermehrung, die Zunahme des rauhen und des glatten endoplasmatischen Retikulums und die Hypertrophie des Golgi-Apparates lassen sich als Voraussetzung für den durch erhöhte Myofibrillen- und Enzymsynthese bedingten gesteigerten Proteinaufbau und als Anpassung an eine verstärkte intrazelluläre Transportrate interpretieren.

Alle aufgezählten Befunde werden auch von Hatt und Swyngheduw (1968) kurz nach Stenosierung der Bauchaorta bei Ratten, von Büchner und Onishi (1970) bei Hunden 30 Minuten nach Stenosierung der Aorta ascendens oberhalb des Abgangs der Koronararterien und von Ferrans et al. (1972) sowie von Robert und Ferrans (1973) bei idiopathischen Kardiomyopathien beschrieben. Sie betrachten solche ultrastrukturellen Veränderungen - ebenso wie van Noorden, Olsen und Pearse (1971) - als unspezifische Zeichen einer Hypertrophie, deren Ursachen ganz unterschiedlicher Natur sein können.

Warmuth et al. (1978) beobachten an Biopsien hypertrophierter menschlicher Herzen elektronenmikroskopisch ebenfalls einen Anstieg des Volumenanteils der Myofibrillen von etwa 50 % im normalen Myokardgewebe auf 62 % beim hypertrophierten Herzmuskel. Gleichzeitig finden sie aber einen quantitativen Abfall der Volumendichte der Mitochondrien von 34,1 % auf 26,6 %. Sie beschreiben haufenförmige Mitochondrienansammlungen, während sich in der Nachbarschaft große mitochondrienfreie Bezirke befänden: "So ist der Untersucher geneigt, bei qualitativer Betrachtungsweise der Mitochondrien subjektiv eine Vermehrung zu vermuten, welche quantitativ nicht nachzuweisen ist."

Ebenfalls als hypertrophische Reaktion ist nach Pappas und Brandt (1959) das Auftreten von Mitochondrien mit "Zick-Zack"-Cristae zu interpretieren. Diesen Autoren zufolge soll das Ergebnis dieser Cristaekonfiguration eine Zunahme der Membranoberfläche pro Volumeneinheit Mitochondrien sein.

4.3.3 Degenerative Veränderungen

Die Möglichkeiten des Myokards, auf eine Schädigung jedweder Art mit einer Hypertrophie der übriggebliebenen Zellen zu reagieren, stoßen bald auf Grenzen. Die Leistungsreserve des hypertrophischen Herzens ist immer von der Zahl der Zellen, die weiterwachsen, und von ihrer funktionierenden Masse abhängig (Novi 1968). Zum Herzversagen kommt es, wenn das Gleichgewicht zwischen kontraktionsfähigen und untergegangenen Zellen eine kritische Grenze erreicht hat.

4.3.3.1 Vakuoläre Degeneration

Eine Einwässerung der Myokardzelle unterschiedlicher Ausprägung ist bei jedem der biopsierten Patienten zu beobachten. Dabei lassen sich alle Stadien der fortschreitenden Zellschwellung verfolgen, vom Zellödem mit vermehrter

Flüssigkeitsansammlung im Cytoplasma und Kern angefangen, über hydropische Degeneration (Ballonierung der betroffenen Zelle mit einer Mitochondrien- und Nukleusschwellung und weitgehender Desorganisation, Fragmentation und Vesikulation des endoplasmatischen Retikulums), bis hin zur vollständigen Strukturauflösung der Zelle, der hydropischen Nekrose. Ursprünglich liegt diesem Befund eine Störung der gerichteten Permeabilität, des intrazellulären Transports und der Abgabevorgänge zugrunde, die schlußendlich zu einer Anpassung des intrazellulären osmotischen Druckes an die des Extrazellulärraumes führt (Cain 1962).

4.3.3.2 Mitochondrienveränderungen

Degenerative Mitochondrienveränderungen sind, vor allem in Form der hydropischen Mitochondrienschwellung, in nahezu allen Gewebetypen bekannt. Generell unterscheidet Ghadially (1977) eine aktive von einer passiven Schwellung. Während die aktive Schwellung von verschiedenen membranschädigenden Noxen verursacht werden soll, soll die passive Schwellung ätiologisch durch eine Veränderung der Osmolarität bedingt sein. Ghadially vermutet, daß in vielen pathologischen Situationen die Mitochondrienschwellung durch aktive Schädigung der Mitochondrienmembranen initiiert wird, und später, wenn Wasser in die Zelle einströmt, eine passive Erweiterung der Zelle erfolgt.

Auch morphologisch beobachtet man zwei Formen der Mitochondrienschwellung:

1. die Schwellung des intracristalen Raumes:
   es kommt zur Aufhellung und Vergrößerung des Raumes innerhalb der Cristae bei Verdichtung des Matrixraumes. Die Mitochondrien erscheinen eher verkleinert. Diese als "kondensiert" bezeichneten Mitochondrien spiegeln nach Hackenbrock (1968) einen hinsichtlich der mitochondrialen Stoffwechselaktivität energetisch reduzierten Zustand wider;

2. die Schwellung des Matrixraumes: der Matrixraum ist vermehrt strahlentransparent, die Cristae sind desorientiert und zur Peripherie hin verdrängt. Das Mitochondrium ist ballonförmig dilatiert. Schließlich rupturieren die Mitochondrienmembranen und es kommt zur Mitochondriolyse.

Im Verlauf eines jeden degenerativen Prozesses tritt zunächst eine reversible Phase der Mitochondrienschwellung auf (Cain 1962; Novi 1968; Büchner und Onishi 1970). Erst bei fortbestehender Schädigung und weiterem Wassereinstrom in die Zelle stellt sich eine irreversible Einwässerung des Mitochondriums ein, die schließlich mit der vollständigen Desintegration der mitochondrialen Struktur und der Auflösung des Mitochondriums endet. Dieses Ereignis bedeutet nach Cain (1962), daß die in den Mitochondrien lokalisierten Enzyme aufgebraucht sind und nicht mehr nachgeliefert werden können.

Im Herzmuskel zweier Patienten können ultrastrukturell Mitochondrien nachgewiesen werden, deren Cristae konzentrisch verlaufen. Derartige Mitochondrien beschreiben Hug und Schubert (1970) anhand einer Beobachtung von idiopathischer Kardiomyopathie bei einem Kind. Zu diskutieren bleibt jedoch nach Ghadially (1977), ob solche Mitochondrien metabolisch aktiver sind als die normalen, oder ob sich hier eine Folge von Veränderungen im Lebenslauf eines Mitochondriums darstellt, die degenerative Prozesse einleitet und letztlich im autophagischen Abbau und in der Bildung von Myelinfiguren endet.

Verhältnismäßig häufig imponieren in den vorliegenden Biopsien mitochondriengroße, ringförmige oder ovoid geschichtete Wirbelfiguren. Sehr wahrscheinlich handelt es sich dabei um Reste autophagisch noch nicht vollständig aufgelöster Mitochondrien (Büchner und Onishi 1970; Dörr et al. 1976). Dörr et al. zufolge ist dieses Phänomen keineswegs charakteristisch für eine Kardiomyopathie, da es sich unter voll-

kommen anderen Bedingungen in vielen Organen immer wieder findet. Es weist auch m. E. lediglich darauf hin, daß in einer Zelle oder einem Organ zell- und organeigene Strukturen vermehrt untergehen.

Unter den 41 ausgewerteten Biopsien können bei zwei Patienten licht- und elektronenmikroskopisch Riesenmitochondrien nachgewiesen werden. In beiden Fällen handelt es sich um sehr cristaereiche Megamitochondrien. Man unterscheidet allgemein zwei Grundtypen von Riesenmitochondrien, solche mit einer Zunahme der Matrix ohne gleichzeitige Cristaevermehrung, und solche mit einer massiven Vermehrung der Cristae.

Grundsätzlich sieht Ghadially (1977) drei Möglichkeiten der Entstehung von Riesenmitochondrien, das Wachstum individueller Mitochondrien, die Mitochondrienfusion und die Kombination beider Vorgänge. Ultrastrukturell finden sich bei beiden Patienten einzelne Mitochondrien unterschiedlicher Größe, die den Megamitochondrien eng anliegen oder mit ihnen in Membranfusion stehen (Kraus und Cain 1980).

Die beobachteten Riesenmitochondrien beinhalten in hoher Zahl ß-Glykogengranula. Größtenteils liegt das Glykogen in Häufchen, teils ohne, teils mit Membranumhüllung. Dieser Befund ist für Kraus und Cain (1980) als weiterer Hinweis auf die Entstehung der Riesenmitochondrien durch Konfluenz zu werten, wobei das im Herzmuskel verteilte Glykogen beim Konfluenzvorgang mehr oder weniger zufällig als indirekter Einschluß in die Riesengebilde geraten soll. Rosettenförmige Glykogengranula vom α-Typ kommen im eigenen Untersuchungsgut nicht vor.

Im Präparat eines Patienten mit Riesenmitochondrien fallen Autophagievakuolen auf, die in Form und Größe den Riesenmitochondrien entsprechen. Offensichtlich sind die Riesenmitochondrien trotz oder wegen ihrer massiven Vergrößerung für die Zelle störend und ineffizient und werden deswegen

eliminiert (Kraus und Cain 1980).

Megamitochondrien beschreiben Harmjanz, Luciano und Reale (1971) im menschlichen Herzsmuskel bei alkoholischen Kardiomyopathien. Ein Zusammenhang zwischen Riesenmitochondrienbildung im Herzen und einem chronischen Alkoholabusus, den Alexander (1966), Szanto et al. (1967) und Mösslacher et al. (1971) bestätigen, kann in beiden beobachteten Fällen von mir anamnestisch nicht festgestellt werden. Keiner dieser Patienten gibt einen außergewöhnlichen Alkoholkonsum an, beide bieten auch keinerlei organischen Hinweis auf einen chronischen Alkoholismus. Nach Hug und Schubert (1970) und Kraus und Cain (1980) kommen Megamitochondrien im Rahmen idiopathischer Kardiomyopathien zwar vor, sind aber keineswegs typisch oder gar pathognomonisch für diese Krankheitsgruppe.

4.3.3.3 Lysosomen

Der Begriff "Lysosom" beinhaltet eine Gruppe von intrazellulären Gebilden, die von einer Membran umgeben sind und saure Hydrolasen enthalten. Diese Organellen können als Teile des zellulären Verdauungsapparates betrachtet werden, die imstande sind, eine Vielzahl von endogenen und exogenen Substanzen abzubauen. De Duve (1970) wies in Lysosomen 40 Enzyme nach, die beinahe jede hochmolekulare Verbindung in ihre niedermolekularen Grundeinheiten spalten können. Allerdings betont Wattiaux (1969), daß den Lysosomen die Lipasen fehlen, und er schließt daraus, daß dies einer der Gründe sei, weshalb es zur Bildung von lipofuszinhaltigen Restkörperchen (sogenanntes Alterspigment) kommt.

Die Lysosomen durchlaufen im allgemeinen drei Lebensstadien (Ghadially 1977). Primäre Lysosomen (Stadium I) transportieren die Enzyme vom endoplasmatischen Retikulum (Herstellungsort) und dem Golgi-Apparat (Speicherort) bis zum Ver-

brauchsort, irgendwo innerhalb oder außerhalb der Zelle. Dort nehmen sie die abzubauenden Substanzen auf und verarbeiten sie mit Hilfe ihres umfangreichen Enzymapparates. In diesem Stadium werden sie als "sekundäre Lysosomen" bezeichnet. Je nachdem, ob die Substrate der Zellverdauung exogener oder endogener Natur sind, spricht man von Phagolysosomen bzw. von Cytolysosomen (Stadium II). Während die niedermolekularen Digestionsprodukte dem Körper wieder zur Verfügung gestellt werden, sammeln sich im Lauf der Zeit die unverdaulichen Reste als Restkörperchen, "residual bodies" bzw. Telolysosomen (Stadium III) genannt, an.

Generell kann das Auftreten von Lysosomen und Telolysosomen nicht als pathologisch bewertet werden, da auch in jeder intakten Zelle Verdauungs- und Abbauvorgänge ablaufen. Erst ihr gehäuftes Auftreten spricht für Degenerationsprozesse, die die Grenze des Normalen übersteigen.

Bei allen untersuchten Biopsien haben sich mehr oder weniger zahlreich solche lysosomalen Strukturen feststellen lassen. Sie differieren in Form, Größe und Inhalt. Außerdem können alle Stadien der lysosomalen Verdauung beobachtet werden. Häufiger finden sich Lysosomen, die mit desorganisierten Mitochondrienstrukturen, Membranfragmenten und sonstigen Zelltrümmern beladen sind. Die unverdaulichen Rückstände, infolge des lysosomalen Lipasemangels in der Hauptsache Lipide, sind elektronenmikroskopisch als Myelinfiguren oder Lipofuszingranula zu sehen, die vereinzelt über den gesamten Zelleib verteilt oder in ausgedehnten Feldern konzentriert sein können. Diese Lysosomen und die resultierenden Zellschutthaufen können solche Ausmaße annehmen, daß die Myofibrillen auseinandergedrängt werden und ein geordneter Kontraktionsablauf eventuell erschwert wird.

4.3.3.4 Glykogen

Die Ursache der oft zu beobachtenden intrazellulären Glykogenvermehrung ist im Augenblick noch umstritten. Während

die Mehrzahl der Untersucher dieses Phänomen als unspezifisches Zeichen der Hypertrophie interpretiert (Novi 1968; van Noorden et al. 1971; Ferrans et al. 1972), vermuten Biava et al. (1966) und Ghadially (1977), daß eine Glykogenzunahme in der Zelle eher für eine verminderte Beanspruchung und so für einen degenerativen Zellprozeß spreche, als für eine wachsende metabolische Aktivität.

4.3.3.5 Myo-degenerative Veränderungen

Eine Auflösung der Myofibrillenstruktur kann bei sämtlichen das Myokard betreffenden Schädigungen beobachtet werden (Novi 1968; Poche et al. 1968; Büchner und Onishi 1970; Ferrans et al. 1974; Dörr et al. 1976). Meesen und Poche (1963) nehmen für die Hypertrophie der Herzmuskelzelle eine "kritische Zellgröße" an, wobei ein Überschreiten dieser Grenze zu einem Mißverhältnis zwischen kontraktiler Masse und ATP-Bereitstellung führt. Novi (1968) und Poche et al. (1968) kommen zu einem ähnlichen Ergebnis, daß nämlich die Schädigung der kontraktilen Strukturen von der Störung des Mitochondrienstoffwechsels beeinflußt wird. Dabei findet Novi die kontraktilen Strukturen dort zuerst geschädigt, wo sich die geschwollenen Mitochondrien bereits aufgelöst haben. Diesen Befund kann ich anhand der eigenen Untersuchungen bestätigen.

Im vorliegenden Biopsiematerial läßt sich als Beginn der Fibrillolyse eine Aufspaltung der Myofibrillen beobachten. Innerhalb einzelner Sarkomere treten Strukturauflockerungen auf, die später generalisieren und eine "reiserbesenartige" Aufspleißung (Dörr et al. 1976) der Myofibrillen zur Folge haben. Schließlich bleiben nach der Auflösung der Sarkomere Myofibrillenfragmente zurück, die sich nur noch aus wenigen Sarkomeren zusammensetzen. Im Endstadium sind noch Z-Streifenstrukturen zu erkennen, an denen einzelne Myofilamente inserieren. Eine Neubildung von Myofilamenten in Form von Filamentfäden, Filamentknäueln oder als ungeordnete Filamentzusammenlagerungen, wie sie von Büchner

und Onishi (1970), von Kuhn et al. (1975) und von Novi (1968) beschrieben wird, kann meines Erachtens von den Bildern der Fibrillolyse morphologisch nur schwer abgegrenzt werden.

Der Myolyse gehen im allgemeinen diskrete Unregelmäßigkeiten der Z-Streifen voraus, die sich im Laufe der fortschreitenden Myolyse verbreitern und zuletzt zu zerfließen scheinen. Izumi et al. (1978) differenzieren solche Z-Band-Abnormitäten in drei Formen: Typ I wird durch eine Verbreiterung, Bifurkation und Auflösung der Z-Bänder charakterisiert, während das Sarkomer als Ganzes erhalten bleibt. Die zweite Form repräsentiert sich in einer Verklumpung des Z-Streifen-Materials. Dagegen zeichnet sich die dritte Z-Band-Variante durch eine Verflechtung von elektronendichten Fasern aus. Nach ihren ultrastrukturellen Studien gelangen Izumi et al. zu der Ansicht, daß die Veränderungen des ersten Typs vor allem auf hypertrophierte Herzmuskelzellen beschränkt sind, während die beiden anderen Z-Streifen-Abnormitäten degenerativ bis hin zu atrophisch veränderte Zellen bevorzugen.

4.3.3.6 Glanzstreifendehiszenz

Im vorliegenden Biopsiematerial stellt sich bei mehreren Patienten eine geringe Dehiszenz der Glanzstreifen dar. Ein ausgeprägtes Aufklappen mit breiter Spaltbildung zeigt sich nur in einem Fall (Patient 18). Nach Büchner und Onishi (1970) sind Glanzstreifendehiszenzen Ausdruck und Ursache der Insuffizienzdilatation des Herzens.

Die stärksten allgemein-degenerativen und myo-degenerativen Veränderungen bieten in den untersuchten 41 Fällen die Patienten mit einer primären oder sekundären kongestiven Kardiomyopathie, während die hypertrophische Form durchschnittlich die geringsten Abnormitäten präsentiert.

4.3.4 Myofibrilläre Desorientierung

Eine große Zahl von Autoren (Knieriem et al. 1975; Olsen 1976; Ferrans et al. 1977; Tulusan und Brandt 1977; Goodwin 1980; Liu et al. 1981) charakterisiert die hypertrophische Kardiomyopathie anhand des Befundes der myofibrillären Desorientierung. Sie führt die Fehlanordnung der Myofibrillen auf eine kongenitale Veranlagung zurück. Der abnorme Fibrillenverlauf und die Anordnung der Myokardzellen ergeben ihres Erachtens unökonomische, asynergische Kontraktionen, die ihrerseits eine kompensatorische Hypertrophie mit wirbelförmiger Anordnung einleiten. Darüber hinaus stellten Maron et al. (1974) in einer Studie über 22 Fälle von asymmetrischer Septumhypertrophie fest, daß die myofibrilläre Desorientierung bei der hypertrophisch-obstruktiven Kardiomyopathie (HOCM) überwiegend auf das Ventrikelseptum beschränkt bleibe, während diese Veränderungen bei der nichtobstruktiven Form (HNCM) auch die freie Ventrikelwand beträfen.

Im Gegensatz dazu findet sich im eigenen Untersuchungsgut die ausgeprägteste myofibrilläre Desorganisation bei der primären und sekundären CCM, während sich bei Patienten mit der klinischen Symptomatik einer hypertrophischen Kardiomyopathie eine myofibrilläre Unordnung seltener darstellt.

Kuhn und Mitarbeiter (1975) weisen bei 9 von 19 Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie diese Desorientierung der Myofibrillen ebenfalls nach. Sie schließen dabei eine primäre Strukturstörung als Ursache nicht aus; sie halten es aber auch für denkbar, daß die intrazelluläre, myofibrilläre Desorganisation erst im Verlauf der Erkrankung entsteht, möglicherweise bedingt durch den zunehmenden Fibrosierungsprozeß, durch den Untergang von Myokardzellen, durch die Neubildung von Myofilamenten sowie durch die regional verschieden stark ausgeprägte Muskelfaserhypertrophie. Auch Izumi et al. (1978) finden bei der kongestiven Kardiomyo-

pathie eine myofibrilläre Desorientierung. Sie stellen jedoch eine Differenz in der Art der myofibrillären Desorientierung zwischen dem hypertrophischen und dem kongestiven Formenkreis der Kardiomyopathien fest. Bei ihnen geht die Desorientierung in den Fällen von kongestiver Kardiomyopathie mit einer Verminderung der Myofibrillenzahl und einer Auflockerung ihrer Struktur einher, was die Autoren auf degenerative Zellprozesse zurückführen. Dagegen zeigten sich bei den hypertrophischen Kardiomyopathien keinerlei degenerative Veränderungen. Hier seien die desorientierten Myofibrillen vielmehr sehr zahlreich vorhanden und engmaschig ineinander verstrickt. Beide Formen dieser myofibrillären Desorganisation treten auch im eigenen Untersuchungsgut auf, jedoch korrelieren sie nicht eindeutig mit einem der beiden Kardiomyopathie-Typen.

4.3.5 Kerneinschlüsse

Bei einem Patienten (Patient 29) finden sich intranukleäre Fetttropfen. Teils werden diese Fetttropfen von etwas Matrix und einer Doppelmembran umgeben, teils liegt das Fett frei im Kern. Vermutlich handelt es sich bei den membrangebundenen Fetttropfen um Pseudoinclusionen bzw. indirekte Kerneinschlußkörper, die als Cytoplasmaeinstülpungen in den Kern anzusehen sind. Der frei im Kern liegende Fetttropfen stellt offensichtlich einen direkten bzw. echten Kerneinschluß dar (Schmalz 1979). Boecker (1964) zufolge korreliert die Häufigkeit von Kernfett sowohl mit dem Alter und dem Polyploidiegrad des Zellkerns, als auch mit einer zunehmenden Verfettung des Cytoplasmas.

Als Bilanz der morphologischen Untersuchungen wird im Vergleich mit den Ergebnissen der Literatur klar, daß ein für bestimmte Kardiomyopathieformen spezifisches Korrelat, das dem Pathologen eine eindeutige Diagnosestellung auf rein morphologischer Basis erlauben würde, nach heutiger

Kenntnis nicht abgegrenzt werden kann. Abb. 25 a und b machen deutlich, daß jede Form der Kardiomyopathie die verschiedenen von mir zur Beurteilung verwendeten Merkmale unterschiedlich akzentuiert aufweisen kann, und daß letztlich kein Befund einem Kardiomyopathietyp alleine vorbehalten ist. Während man beim hypertrophischen Formenkreis der Kardiomyopathie die stärkste Verbreiterung der Myokardfasern findet, und die Anzeichen für intrazellulär ablaufende, degenerative Prozesse erwartungsgemäß bei den kongestiven Kardiomyopathien am ausgeprägtesten zur Geltung kommen, wird in unserem Biopsiegut wie bei Kuhn et al. (1975), Izumi et al. (1978) eine myofibrilläre Desorientierung und eine plexiforme Fibrose, die vielen Untersuchern (Van Noorden et al. 1971; Ferrans et al. 1974; Goodwin 1974; Knieriem et al 1975; Kochsiek 1975; Olsen 1976; Tulusan und Brandt 1977) zufolge ausschließlich die hypertrophischen Kardiomyopathien charakterisieren, auch bei den kongestiven Kardiomyopathien beobachtet. Deshalb bleibt meines Erachtens die vor allem in prognostischer Hinsicht so wichtige Differenzierung zwischen der Gruppe der hypertrophischen und der kongestiven Kardiomyopathien allein auf Grund der morphologischen Begutachtung von Biopsiegewebe gegenwärtig noch unmöglich.

4.4 Relation zwischen morphologischem Befund und klinischem Schweregrad einer Kardiomyopathie

Die vorliegende Untersuchung über die in Tabelle 3 dargestellte Relation zwischen morphologischen Gesamtbefund und Schweregrad des klinischen Krankheitsbildes deckt zwischen den einzelnen Kardiomyopathien erhebliche Diskrepanzen auf. Obwohl sich bei allen drei Formen eine ähnliche morphologische Gesamtpunktzahl ergibt, bieten die Patienten mit einer kongestiven Kardiomyopathie primärer oder sekundärer Genese eine eher schwere klinische Symptomatik, wohingegen das subjektive Befinden und das objektiv feststellbare klinische Korrelat bei der hypertrophischen Kardiomyopathie

leichterer Natur sind. Warum man bei der hypertrophischen Form vorzugsweise auf leichtere Krankheitsbilder stößt, führt Goodwin (1970) darauf zurück, daß die hypertrophische Kardiomyopathie im Endstadium in eine kongestive Herzinsuffizienz übergehe und deswegen von der kongestiven Kardiomyopathie nicht mehr getrennt werden könne.

4.5 Weitere Möglichkeiten der diagnostischen Auswertung von Herzmuskelbiopsien

4.5.1 Histochemie

Da es nicht möglich war, das eigene Biopsiegewebe histochemisch zu untersuchen, sollen hier Befunde anderer Autoren aufgeführt werden (van Noorden et al. 1971, Pearse 1964).

In einer histologischen, histochemischen und ultrastrukturellen Studie von Endomyokardbiopsien verglich Pearse die histochemischen Befunde der HOCM mit denen einer Kontrollgruppe, die sich aus Patienten mit Herzmuskelerkrankungen anderer Genese zusammensetzt. Nach einer speziellen Verarbeitung des gewonnenen Materials untersuchte er jede Biopsie auf Glykogen, Neutralfette, Lipofuszin, Mitochondriendehydrogenasen und lysosomale Hydrolasen. Dabei stellte er eine perinukleäre Glykogenanhäufung bei der HOCM fest, die er am Ende seiner Untersuchung als den einzigen, relativ vertrauenswürdigen histochemischen Parameter für diese Diagnose bezeichnet. Dagegen differieren die chemischen Ergebnisse seiner Lipid- und Lipofuszinuntersuchung, der Anstieg der Mitochondriendehydrogenasenaktivität auf Grund einer Mitochondriosis und die vermehrten Abbauvorgänge nicht signifikant zwischen der Gruppe der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie und der Kontrollgruppe. Bei seiner Suche nach einem erhöhten Noradrenalingehalt in hypertrophisch obstruktiv verändertem Myokardgewebe gibt Pearse zwar in einigen Fällen einen Fluoreszenzanstieg bei ultraviolettem Licht an, weist aber eindrücklich darauf

hin, daß Bindegewebe bei der Autofluoreszenz Licht ähnlicher Wellenlänge wie Noradrenalin (485 nm) emittiert.

Schließlich macht er deutlich, daß eine histochemische Klassifikation der hypertrophisch obstruktiven Kardiomyopathie derzeit nicht möglich ist, da der Überlappungsbereich zwischen den histochemischen Resultaten seiner beiden Vergleichsgruppen zu groß sei.

4.5.2 Röntgenanalyse

Einen anderen Weg in der Differentialdiagnose der Kardiomyopathien versuchten Yarom et al.(1975, 1977, 1978) mit Hilfe der Röntgenmikroanalyse zu gehen.

Sie untersuchten 1978 im Rahmen einer Pilotstudie das Myokardgewebe von sechs Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie, wobei es sie interessierte, die mit Röntgenstrahlen nachweisbaren Elemente zu identifizieren und ihre Konzentrationen in verschiedenen Zellorganellen zu bestimmen. Neben Phosphor, Schwefel, Chlor, Kalzium und Zink stellten sie vereinzelte Spuren von Eisen und Kupfer fest. Während die Nukleoli und das Heterochromatin die höchsten Phosphor- und Kalziumwerte enthielten, konzentrierte sich Schwefel vor allem in den Sarkomeren, den dunklen Mitochondrien und den sekundären Lysosomen. Die Konzentrationen von Schwefel, Phosphor und Kalzium erschienen in dunklen Mitochondrien ungefähr doppelt so hoch wie in helleren geschwollenen.

Zwar kann die Röntgenmikroanalyse im Augenblick weder alle wichtigen Elemente nachweisen, noch die zahlreichen Verbindungen, in denen ein Element vorliegen kann, differenzieren, jedoch sollen nach Meinung von Yarom et al. die verschiedenen Konzentrationen einzelner Elemente in den unterschiedlichen Zellstrukturen eine Bedeutung für die Beurteilung von Ätiologie und Verlauf der Kardiomyopathien haben können. Es bleibt abzuwarten, ob diese relativ junge

ultrastrukturelle Untersuchungsmöglichkeit der Aufklärung ätiologischer Hintergründe und der Differentialdiagnose der Kardiomyopathien weiterhilft.

4.5.3 Immunfluoreszenzmikroskopie

Eine neuartige Untersuchungsform von biopsiertem Herzmuskelgewebe wurde am Beispiel einer familiären Kardiomyopathie von einer Gruppe Straßburger Untersucher vorgestellt (Porte et al. 1980; Stöckel et al. 1981). Sie fanden sowohl in bioptisch als auch in autoptisch gewonnenem Material aus den Herzen dreier Brüder lichtmikroskopisch eine intrazelluläre, die Myofibrillen auseinanderdrängende amorphe Substanz. Ultrastrukturell erwies sich diese Zwischensubstanz als eine Anhäufung ungeordnet verlaufender, dicht gepackter Filamente. Anschließend wurde versucht, die Filamente immunfluoreszenzmikroskopisch mit Hilfe unterschiedlicher, genau definierter Antikörper näher zu spezifizieren. Ein starker Fluoreszenzeffekt wurde mit Desmin-Antikörpern erreicht. Derartige Filamente vom Desmin-Typ finden sich normalerweise nur im Bereich von Z- und Glanzstreifen, wohingegen bei diesen drei Patienten ausgedehnte, zwischen den Myofibrillen gelegene Bezirke aufleuchteten.

Obwohl die weitere Aufhellung der pathogenetischen Hintergründe dieser seltenen Kardiomyopathieform noch erhebliche Schwierigkeiten bereitet, sehen Stöckel et al. in ihren Untersuchungsergebnissen einen ermutigenden Anfang bei der Verwendung immunfluoreszenzmikroskopischer Techniken als diagnostisches Hilfsmittel bei der Beurteilung von Endomyokardbiopsien.

4.6 Entwicklung und diagnostische Aussagekraft der Endomyokardbiopsie

Bei der Vielzahl von Erkrankungsmöglichkeiten mit Myokardbeteiligung liegt es schon lange im Interesse der Kardiologen, nicht erst postmortal zu einer Diagnose zu gelangen, sondern möglichst bereits zu Lebzeiten des Patienten für differentialdiagnostische Erwägungen eine Gewebeprobe zur licht- und elektronenmikroskopischen Verarbeitung zu gewinnen. Die ersten Versuche in dieser Richtung unternahm 1958 Weinberg, indem er nach einer kleinen Thorakotomie im vierten Intercostalraum eine Perikard- und Myokardprobe entnahm (zitiert nach Harmjanz et al 1971). Die erste Nadelbiopsie wurde von Sutton und Sutton 1960 vorgestellt. Vor allem in Japan wurde in den folgenden Jahren von Konno und Sakakibara (1963) eine neue Methode der Endomyokardbiopsie entwickelt und weiter vorangetrieben. Gegenwärtig wird die Endomyokardbiopsie in fast allen kardiologischen Zentren Europas ausgeübt, wobei vor allem das "Konno" - Bioptom (Sakakibara und Konno 1962) und das "King's" - Bioptom (Richardson 1974) Anwendung finden.

In jüngster Zeit wurde wiederholt der Beitrag der Endomyokardbiopsie zu Diagnose und Differentialdiagnose von Myokarderkrankungen untersucht (Konno et al. 1971; Kuhn et al. 1975, 1978; Olsen 1975; Mac Kay et al. 1978; Olsen 1978; Kunkel et al. 1981). Dabei stellen Richardson et al. (1975) fest, daß es keine Rolle spielt, ob die Gewebsentnahme aus dem rechten oder linken Ventrikel erfolgt, da es sich um eine diffuse, das gesamte Myokard gleichmäßig betreffende Erkrankung handelt.

Was den Wert der Endomyokardbiopsie für die Diagnostik der Kardiomyopathien angeht, liegt nach Olsen (1978) die augenblickliche Bedeutung der Endomyokardbiopsie im Ausschluß von Erkrankungen z. B. Myokarditis, die heute auch mit modernsten diagnostischen Mitteln rein klinisch oft nicht gesichert werden können. Demgegenüber betont er die Be-

deutung des klinischen Befundes in den Fällen, in denen das Biopsieergebnis nur die unspezifischen morphologischen Veränderungen eines dilatierten hypertrophischen Herzens liefert. Nach den an 41 Patienten erarbeiteten Untersuchungsergebnissen basiert auch meines Erachtens die differentialdiagnostische Abgrenzung der Kardiomyopathien gegenüber anderen Myokarderkrankungen und die Spezifizierung der Kardiomyopathieformen im Augenblick noch in der Hauptsache auf den anamnestischen und klinischen Daten der Kardiologen. Dagegen ist die Bedeutung der Endomyokardbiopsie für den Kliniker gegenwärtig als wichtige Informationsquelle über das Ausmaß einer Myokardschädigung zu sehen.

Eine zunehmende Schädigung des Myokards verschlechtert die Prognose des Patienten. Die Leistungsfähigkeit des Herzmuskels nimmt mit vermehrter Zell- und Gewebsschädigung und konsekutivem Ersatz der nekrotischen Areale durch funktionell minderwertiges Bindegewebe kontinuierlich ab. Eine strenge, statistisch fundierte Korrelation zwischen Schweregrad der Myokardschädigung und Lebenserwartung, zwischen bestimmten morphologischen Befunden und ihrer prognostischen Bedeutung läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen aber noch nicht ableiten. Es ist jedoch, wie aus Langzeitbeobachtungen von Kuhn et al. (1975, 1978) hervorgeht, zu erwarten, daß bei kongestiven Kardiomyopathien durch den Nachweis degenerativer und mitochondrialer Veränderungen und auf Grund einer relativen Quantifizierung der ultrastrukturellen Befunde mit Hilfe eines Punktesystems Aussagen über Prognose und weiteren Verlauf der Erkrankung möglich sind.

5 Schlußbemerkung

Als Bilanz sämtlicher feinstruktureller Untersuchungsergebnisse und in Übereinstimmung mit der Literatur wird deutlich, daß für verschiedene primäre Kardiomyopathieformen spezifische morphologische Veränderungen heute im allgemeinen noch nicht ausreichend abgegrenzt werden können. Damit ist eine eindeutige Differenzierung der einzelnen primären Kardiomyopathieformen aus morphologischer Sicht noch nicht hinreichend möglich. Positive Perspektiven eröffnen sich durch Hinzuziehung ergänzender Methoden, z. B. der Immunfluoreszenz. Der Schweregrad der Myokardschädigung kann in der Endomyokardbiopsie meines Erachtens sehr präzise beurteilt werden und dem Kliniker wichtige Aussagen zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Prognose des Patienten liefern.

6 Zusammenfassung

Die Einführung und methodische Verbesserung der Katheterbiopsie am lebenden Herzen hatte zu der Hoffnung Anlaß gegeben, in Befunderhebung, Differentialdiagnose und Zuordnung struktureller Myokardveränderungen zu klinischen Krankheitsbildern wesentliche Schritte weiterzukommen. Die Literatur zu dieser noch jungen Methode und ihren Befunden ist im Wachsen begriffen, die Meinungen über ihren Wert sind zum Teil unterschiedlich.

Meine Aufgabe war es, anhand von 41 Endomyokardbiopsien Bedeutung und Nutzen der elektronenmikroskopischen Untersuchung des Myokards für die Differentialdiagnose primärer und sekundärer Kardiomyopathien zu überprüfen und in Korrelation zum klinischen Krankheitsbild zu beurteilen. Gleichzeitig interessierte die prognostische Aussagekraft der Herzmuskelbiopsien anhand des festgestellten Schweregrades der Schädigung.

Nach Schilderung der jeweiligen Anamnese, Symptomatik und klinischen Befunderhebung wird das Spektrum der licht- und elektronenmikroskopischen Befunde dargestellt. Lichtmikroskopisch können Fibrose, Muskelfaserhypertrophie und -verlauf sowie gröbere Faserveränderungen festgestellt werden. Die Elektronenmikroskopie erlaubt darüberhinaus die Beurteilung einer veränderten Feinstruktur bis ins Detail. Dabei können Hinweise auf Vorgänge, die mit der Hypertrophie verbunden sind (z.B. Zunahme des rauhen endoplasmatischen Retikulums und der Golgi-Apparate als Ausdruck verstärkter Eiweißsynthese) von degenerativen bzw. regressiven Veränderungen unterschieden werden (z.B. Mitochondrienschäden, vakuolige Veränderungen des Retikulums, verstärkte Autophagie mit vermehrtem Auftreten von Lysosomen und Residualkörpern, Einwässerung des Grundplasmas). Manche Befunde, z.B. Riesenmitochondrien, sind schwer zu interpretieren. Für primäre Kardiomyopathien als beweisend angesehen werden Texturstörungen (Webfehler) des Myokards und abnorme morphologische Verteilungsmuster der verschiedenen Faserproteine, z.B. der Z-Streifen-Struktur.

Anhand von sechs Kriterien versuchte ich eine semiquantitative Einteilung der feinstrukturellen Befunde. Während die hypertrophische Form der primären Kardiomyopathie eindeutig die stärkste hypertrophische Myokardreaktion bot, zeigten die kongestiven Formen die schwereren allgemein- und myodegenerativen Veränderungen und überraschenderweise auch die ausgeprägteste myofibrilläre Desorientierung.

In Zusammenschau aller Befunde komme ich zu dem Schluß, daß für verschiedene primäre Kardiomyopathieformen spezifische morphologische Veränderungen heute im allgemeinen noch nicht ausreichend abgegrenzt werden können. Damit ist eine eindeutige Differenzierung der einzelnen primären Kardiomyopathieformen aus morphologischer Sicht noch nicht hinreichend möglich. Positive Perspektiven eröffnen sich durch Hinzuziehung ergänzender Methoden, z. B. der Immunfluoreszenz. Der Schweregrad der Myokardschädigung kann in

der Endomyokardbiopsie meines Erachtens sehr präzise beurteilt werden und dem Kliniker wichtige Aussagen zur Beurteilung des Krankheitsverlaufes und der Prognose des Patienten liefern.

7 Literaturverzeichnis

ALEXANDER, C.S.: Idiopathic heart disease. II. Electron-microscopic examination of myocardial specimens in alcoholic heart disease. Amer. J. Med. 41, 229-234 (1966).

ANDERSON, K.R., M.G. SUTTON and J.T. LIE: Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. J. Path. 128, 79-85 (1979).

BIAVA, C., A. GROSSMANN and M. WEST: Ultrastructural observations on renal glycogen in normal and pathological kidneys. Lab. Invest. 15, 330-356 (1966).

BÖCKER, W.: Über intranukleäre Fetttropfen in menschlichen Leberzellen. Beiträge zur Pathol. 129, 414-435 (1964).

BRANDT, G.: Myokardose-Myokardie-Kardiomyopathie. Dtsch. med. Wschr. 101, 1209-1213 (1976).

BRIGDEN, W.: Uncommon myocardial diseases, the non coronary cardiomyopathies. Lancet 2, 1179-1184 and 1243-1249 (1957).

BUCHER, O.: Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, 8. Aufl. Bern: Verlag Hans Huber 1973.

BÜCHNER, F. und S. ONISHI: Herzhypertrophie und Herzinsuffizienz in der Sicht der Elektronenmikroskopie. München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1970.

CAIN, H.: Histologische und histochemische Befunde bei hypoxidotischen Schäden des Herzmuskels. Forum cardiologicum 5, 49-75 (1962).

DE DUVE, C.: The role of lysosomes in cellular pathology. Triangle 9, 200-208 (1970).

DÖRR, W., J.A. RÖSSNER, R. DITTGEN, P. RIEGER, H. DERKS und G. BERG: Kardiomyopathie-idiopathische und erworbene Formen und Ursachen. Sitzungsberichte der Heidelberger Akademie der Wissenschaften mathematisch-naturwissenschaftliche Klasse, 5. Abhandlung, Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1976.

EDER, M. und P. GEDIGK: Lehrbuch der allgemeinen Pathologie und der pathologischen Anatomie, 30. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977.

FERRANS, V.J.: Ultrastructure of degenerated muscle cells in patients with cardiac hypertrophy. In: RIECKER, G., A. WEBER and J.F. GOODWIN: Myocardial failure. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977.

FERRANS, V.J., A.G. MORROW and W.C. ROBERTS: Myocardial ultrastructure in idiopathic hypertrophic subaortic stenosis. Circulation 45, 769-791 (1972).

FERRANS, V.J., R.A. MASSUMI, G.J. SHUGOLL, A. NAYAB and W.C. ROBERTS: Ultrastructural studies of myocardial biopsies in 45 patients with obstructive or congestive cardiomyopathies. In: BAJUSZ, RONA: Cardiomyopathies. München, Berlin, Wien: Urban und Schwarzenberg 1974.

FOWLER, N.O.: Differential diagnosis of cardiomyopathies. Progr. Cardiovasc. Dis. 14, 113-128 (1971).

FOWLER, N.O.: Myocardial diseases. Grune-Stratton 1973.

GHADIALLY, F.N.: Ultrastructural pathology of the cell. London: Butterworths 1977.

GOODWIN, J.F.: Congestive and hypertrophic cardiomyopathies - a decade of study. Lancet 1, 731-739 (1970).

GOODWIN, J.F.: Prospects and predictions for the cardiomyopathy. Circulation 50, 210-218 (1974).

GOODWIN, J.F.: An appreciation of hypertrophic cardiomyopathy. Amer. J. Med. 68, 797-800 (1980).

GOODWIN, J.F. and C.M. OAKLEY: The cardiomyopathies. Brit. Heart J. 34, 545-552 (1972).

GROSSE-BROCKHOFF, F.: Zur Klassifizierung, Ätiologie und Pathogenese der Myokardiopathien. Dtsch. med. Wschr. 96, 659-662 (1971).

HACKENBROCK, C.R.: Ultrastructural bases for metabolically linked mechanical activity in mitochondria. II. Electron transport-linked ultrastructural transformations in mitochondria. J. Cell. Biol. 37, 345-369 (1968).

HARMJANZ, D., E. REALE, L. LUCIANO und P. OSTERTAG: Die Endomyokardbiopsie als Hilfsmittel der Diagnostik von Myokarderkrankungen. Verhand. dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1263-1267 (1971).

HATT, P.Y. and B. SWYNGHEDAUW: Electronmicroscopic study of myocardium in experimental heart insufficiency. Herzinsuffizienz, Pathophysiologie und Klinik Internat. Symposium vom 2. - 5.11.1967 (Hinterzarten), Stuttgart 1968.

HUG, G. and W.K. SCHUBERT: Idiopathic cardiomyopathy. Mitochondrial and cytoplasmic alterations in heart and liver. Lab. Invest. 22, 541-552 (1970).

IZUMI, T., A. HATTORI, N. HIGUMA and K. TAMURA: Cardiac myofibril disorientation and z-band-abnormalities in idiopathic cardiomyopathy. An electron microscope study. Arch. histol. jap. 41, 293-308 (1978).

KNIERIEM, H.-J., R. STROBANDT, H. MEYER and M. BOURGEOIS: Hypertrophic non-obstructive cardiomyopathy caused by disorder of the myofiber texture. Virch. Arch. Path. Anat. 367, 209-218 (1975).

KOCHSIEK, K.: Klassifizierung der Kardiomyopathien. Zschr. Kardiol. Suppl. 2, Darmstadt: Steinkopff 1975.

KOCHSIEK, K.: Klassifizierung der Kardiomyopathien. Münch. Med. Wschr. 118, 741-745 (1976).

KONNO, S. and S. SAKAKIBARA: Endomyocardial biopsy. Dis. Chest. 50, 345-350 (1963).

KONNO, S., M SEKIGUCHI and S. SAKAKIBARA: Catheter-biopsy of the heart. Radiol. Clin. N. Amer. 9, 491-510 (1971).

KRAUS, B. and H. CAIN: Giant mitochondria in the human myocardium - morphogenesis and fate. Virch. Arch. B Cell Path. 33, 77-89 (1980).

KÜBLER, W., H. KUHN und F. LOOGEN: Die Kardiomyopathien - Ihre Einteilung nach klinischen und ätiologischen Gesichtspunkten. Zschr. Kreislaufforschung 62, 3-22 (1973).

KÜBLER, W., H. ZEBE, W. MÄURER, H. MEHMEL und G. ZEKLE: Die kongestive Kardiomyopathie. Münch. Med. Wschr. 118, 751-758 (1976).

KUHN, H., F. LOOGEN, G. BREITHARDT, L. SEIPEL und W. KRELHAUS: Die Kardiomyopathien. Handbuch der medizinischen Radiologie X/2a. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1977.

KUHN, H., G. BREITHARDT, H.-J. KNIERIEM, E. KÖHLER, B. LÖSSE, L. SEIPEL and F. LOOGEN: Prognosis and possible presymptomatic manifestations of congestive cardiomyopathy (COCM). Postgrad. med. J. 54, 451-461 (1978).

KUHN, H., G. BREITHARDT, H.-J. KNIERIEM, F. LOOGEN, A. BOTH, W.A.K. SCHMIDT, B. STROOBANDT und U. GLEICHMANN: Die Bedeutung der endomyokardialen Katheterbiopsie für die Diagnostik und die Beurteilung der Prognose der kongestiven Kardiomyopathie. Dtsch. med. Wschr. 100, 717-723 (1975).

KUNKEL, B., M. SCHNEIDER und K. HÜBNER: Bedeutung der Myokardbiopsie in der Diagnostik vermuteter Frühstadien von Kardiomyopathien. Verh. Dtsch. Ges. Path. 65, 401 bis Ende (1981).

KUSCHINSKY, G. und H. LÜLLMANN: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 7. Aufl. Stuttgart: Thieme 1976.

LIU, S.K., B.J. MARON and L.P. TILLEY: Feline hypertrophic cardiomyopathy. Gross anatomic and quantitative histological features. Am. J. Path. 102, 388-395 (1981).

MAC KAY, E.H., W.A. LITTLER and P. SLEIGHT: Critical assessment of the diagnostic value of endomyocardial biopsy. Assessment of cardiac biopsy. Brit. Heart J. 40, 69-78 (1978).

MARON, B.J., V.J. FERRANS, W.L. HENRY, C.E. CLARK, D.R. REDWOOD, W.C. ROBERTS, A.G. MORROW and S.E. EPSTEIN: Differences in distribution of myocardial abnormalities in patients with obstructive and non-obstructive asymetric septal hypertrophy (ASH), light- and

electronmicroscopic findings. Circulation 50, 436-446 (1974).

MAUNDER, C.A., R. YAROM and V. DUBOWITZ: Electronmicroscopic x-ray microanalysis of normal and diseased human muscle. J. Neurol. Sci. 33, 323-324 (1977).

MEESEN, H. und R. POCHE: Pathomorphologie des Myokards. In: Das Herz des Menschen, Bd. II, Stuttgart: Thieme 1963.

MÖSSLACHER, C.S., J. SLANY, H. HANAK und L. STOCKINGER: Die Myokardbiopsie in der Differentialdiagnose myokardialer Erkrankungen. Verhand. dtsch. Ges. Inn. Med. 77, 1266-1269 (1971).

NOVI, A.M.: Beitrag zur Feinstruktur des Herzmuskels bei experimenteller Herzhypertrophie. Beitr. path. Anat. 137, 19-50 (1968).

OLSEN, E.G.J.: Results of endomyocardial biopsy-histological, histochemical and ultrastructural analysis. Postgrad. med. J. 51, 295-297 (1975).

OLSEN, E.G.J.: Pathologie der primären Kardiomyopathien. Münch. med. Wschr. 118, 735-740 (1976).

OLSEN, E.G.J.: Special investigations of COCM: endomyocardial biopsies (morphological analysis). Postgrad. med. J. 54, 486-490 (1978).

PAPPAS, G.D. and P.W. BRANDT: Mitochondria. I. Fine structure of the complex patterns in the mitochondria of Pelomyxa carolinensis. J. Biophys. Cytol. 6, 85-97 (1959).

PEARSE, A.G.E.: The histochemistry and electronmicroscopy of obstructive cardiomyopathy. In: Ciba Foundations Symposium on cardiomyopathies. Edited by: WOLSTENHOLME, G.E.W. and M. O'CONNOR CHURCHILL. London 1964.

POCHE, R., C. DE MELLO MATTOS, H.W. REMBARZ und K. STOEPEL: Über das Verhältnis Mitochondrien zu Myofibrillen in der Herzmuskelzelle der Ratte bei Druckhypertrophie des Herzens. Virchows Arch. Path. Anat. 344, 100-110 (1968).

PORTE, A., M.E. STÖCKEL, A. SACREZ and A. BATZENSCHLAGER: Unusual familial cardiomyopathy with storage of intermediate filaments in the cardiac muscular cells. Virchows Arch. Path. Anat. 386, 43-58 (1980).

RAHLF, G., O. BANDLOW, K. WIEGAND, U. TEBBE und H. KREUZER: Untersuchungen zur viralen Ätiologie der kongestiven Kardiomyopathie. Verh. dtsch. Ges. Path. 65, 240-250 (1981).

RICHARDSON, P.J.: Kings' endomyocardial bioptome. Lancet 1, 660-661 (1974).

RICHARDSON, P.J., E.G.J. OLSEN, D.E. JEWITT and S. ORAM: Proceedings: Percutaneous technique of left ventricular biopsy and comparison between right and left ventricular myocardial samples. Brit. Heart J. 37, 556 (1975).

ROBERTS, W.C. and V.J. FERRANS: Morphologic observations in the cardiomyopathies. In: FOWLER, N.O.: Myocardial diseases. Grune and Stratton 1973.

SAKAKIBARA, S. and S. KONNO: Endomyocardial biopsy. Jap. Heart J. 3, 537-543 (1962).

SCHMALZ, C.: Zellkerneinschlüsse: Formen, Entstehung, Eigenart und Bedeutung. Dissertation, Heidelberg 1979.

STÖCKEL, M.E., M. OSBORN, A. PORTE, A. SACREZ, A. BATZENSCHLAGER and K. WEBER: An unusual familial cardiomyopathy characterized by aberrant accumulation of desmin-type intermediate filaments. Virchows Arch. Path. Anat. 393, 53-60 (1981).

SUTTON, D.C. and G.C. SUTTON: Needle biopsy of the human ventricular myocardium: review of 54 consecutive cases. Amer. Heart J. 60, 364-370 (1960).

SZANTO, P.B., K. LARSEN, B. MILES, G.S. SUTTON, R.M. GUNNAR and J.H. TOBIN: Ultrastructural alterations in human and experimental alcoholic cardiomyopathy. Am. J. Pathol. 50, 55a (1967).

TULUSAN, A.H. and G. BRANDT: Morphologic differential diagnosis of idiopathic cardiomyopathies. Virchows Arch. Path. Anat. 374, 71-79 (1977).

VAN NOORDEN, S., E.G. OLSEN and A.G. PEARSE: Hypertrophic obstructive cardiomyopathy: a histological, histochemical and ultrastructural study of biopsy-material. Cardiovasc. Research 5, 118-131 (1971).

WARMUTH, H., M. FLEISCHER und H. THEMANN: Feinstrukturell-morphometrische Befunde an der Kammerwand hypertrophierter menschlicher linker Ventrikel. Virchows Arch. Path. Anat. 380, 135-147 (1978).

WATTIAUX, R.: Biochemistry and function of lysosomes. Edited by: LIMA-DE-FARIA, A: Handbook of molecular cytology. Amsterdam and London: North Holland Publ. 1969.

YAROM, R., T.A. HALL and C.M. OAKLEY: Localized concentrations of elements in hamster cardiomyopathy. Electronmicroscopic x-ray microanalysis of normal and sick myocardia. Basic Res. Cardiol. 72, 660-670 (1977).

YAROM, R., C.A. MAUNDER and C.M. OAKLEY: Electronmicroscopic x-ray microanalysis of localized element concentrations in human cardiomyopathies: a pilot study. Human Pathology 9, 531-539 (1978).

YAROM, R., C.A. MAUNDER, T.A. HALL and V. DUBOWITZ: A simplified method of specimen preparations for x-ray analysis of muscle and blood cells. Histochem. 45, 49-59(1975).

Lebenslauf

Am 8. Juli 1956 wurde ich, Hans-Ulrich Werner Markmann, als Sohn des Studiendirektors Dipl.-Hdl. Werner Markmann und dessen Ehefrau Eleonore, geb. Miller, in Stuttgart geboren. Ich besuchte von 1963 bis 1966 die Grundschule in Stuttgart-Möhringen und anschließend das Wilhelmsgymnasium in Stuttgart-Degerloch, wo ich im Mai 1975 das Abitur ablegte. Im Sommersemester 1976 begann ich in Stuttgart-Hohenheim das Medizinstudium, das ich nach zwei Semestern in Tübingen fortsetzte. Nach Absolvierung des praktischen Jahres im Paracelsus-Krankenhaus Ruit beendete ich mein Studium am 29. April 1982 mit dem medizinischen Staatsexamen. Seit 1. Mai 1982 bin ich als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Katharinenhospitals in Stuttgart tätig.

Seit 1975 arbeite ich ehrenamtlich als aktives Mitglied des Deutschen Roten Kreuzes zunächst als Sanitäter, später als ausgebildeter Rettungssanitäter, seit 1983 als Arzt. In den gleichen Funktionen gehöre ich dem Stuttgarter Katastrophenschutz seit neun Jahren an.

Am 19. Juli 1978 heiratete ich Manuela Wietzorek, Gymnasiallehrerin für Biologie und Chemie im höheren Dienst. Am 3. Februar 1979 wurde unsere Tochter Senta geboren. Der gemeinsame Wohnsitz ist Stuttgart.

Druck: Polyfoto - Dr. Vogt KG
Forststraße 58, 7000 Stuttgart 1
Telefon (0711) 61 06 41